·论著·

经颅直流电刺激通过抑制MCP-1/CCR2信号通路减轻膝骨关节炎大鼠疼痛症状

郭仁艺,符英杰,林丁,王运成
(海南医科大学第一附属医院急救与创伤研究教育部重点实验室,康复科,海口 570102)

摘要 **目的** 基于单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)/趋化因子受体2(CCR2)信号通路,探究经颅直流电刺激(tDCS)减轻膝骨关节炎(KOA)大鼠疼痛的机制。**方法** 将SD雄性大鼠随机分为假手术组、模型组、tDCS组、tDCS+MCP-1组,每组10只。测定各组大鼠的热缩足潜伏期(TWL)和机械缩足阈值(MWT);采用免疫组织化学检测膝关节组织中疼痛介质神经生长因子(NGF)和背根神经节中离子钙结合衔接分子1(Iba1)蛋白的表达和定位;采用Western blotting检测膝关节组织中白细胞介素(IL)-6、IL-1β的表达,背根神经节中疼痛相关蛋白原肌球蛋白受体激酶A(TrkA)、生长相关蛋白43(GAP43)、降钙素基因相关肽(CGRP)的表达,以及膝关节组织和脊髓中MCP-1、CCR2蛋白的表达。**结果** 与假手术组比较,模型组大鼠TWL、MWT降低($P < 0.05$),NGF、IL-6、IL-1β、Iba1、TrkA、GAP43、CGRP、MCP-1、CCR2水平升高($P < 0.05$);与模型组比较,tDCS组大鼠中上述指标改善($P < 0.05$);与tDCS组比较,tDCS+MCP-1组大鼠中上述指标被部分逆转($P < 0.05$)。**结论** tDCS能够抑制促炎性细胞因子和疼痛相关蛋白,减轻KOA大鼠的疼痛症状,其机制可能与抑制MCP-1/CCR2信号通路有关。

关键词 经颅直流电刺激;单核细胞趋化蛋白1;趋化因子受体2;膝骨关节炎;疼痛
中图分类号 R684.3 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)04-0323-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260414.1624.024
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2026.04.006

Transcranial direct current stimulation alleviates pain in rats with knee osteoarthritis by inhibiting MCP-1/CCR2 signaling pathway

GUO Renyi, FU Yingjie, LIN Ding, WANG Yuncheng
(Key Laboratory of Emergency and Trauma of Ministry of Education, Department of Rehabilitation, The First Affiliated Hospital, Hainan Medical University, Haikou 570102, China)

Abstract **Objective** To explore the mechanism by which transcranial direct current stimulation (tDCS) alleviates pain in rats with knee osteoarthritis (KOA) via the monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1)/C-C motif chemokine receptor 2 (CCR2) signaling pathway. **Methods** Male SD rats were randomly divided into sham, model, tDCS, and tDCS+MCP-1 groups, with 10 rats in each group. Thermal withdrawal latency (TWL) and mechanical withdrawal threshold (MWT) were measured. The expression and localization of the pain mediator nerve growth factor (NGF) protein in knee joint tissue and ionized calcium-binding adapter molecule 1 (Iba1) protein in dorsal root ganglia were detected by immunohistochemistry. The expression of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-1β (IL-1β) proteins in knee joint tissue, pain-related proteins tropomyosin receptor kinase A (TrkA), growth-associated protein 43 (GAP43), and calcitonin gene-related peptide (CGRP) in dorsal root ganglia, and MCP-1 and CCR2 proteins in knee joint tissue and spinal cord was detected by Western blotting. **Results** Compared with the sham group, TWL and MWT decreased ($P < 0.05$), and the levels of NGF, IL-6, IL-1β, Iba1, TrkA, GAP43, CGRP, MCP-1, and CCR2 increased in the model group ($P < 0.05$). Compared with the model group, these indicators improved in the tDCS group ($P < 0.05$). Compared with the tDCS group, these indicators were partly reversed in the tDCS+MCP-1 group ($P < 0.05$). **Conclusion** tDCS alleviates pain symptoms in KOA rats by inhibiting pro-inflammatory factors and pain-related proteins, and the mechanism may be related to the inhibition of the MCP-1/CCR2 signaling pathway.

Keywords transcranial direct current stimulation; monocyte chemoattractant protein 1; C-C motif chemokine receptor 2; knee osteoarthritis; pain

骨关节炎是一种常见的慢性关节疾病,常见于中老年人,好发于膝关节、髋关节、脊柱、踝关节等处。在不同类型的骨关节炎中,膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)尤为常见。我国流行病学调查[1]结果显示,KOA的患病率为8.1%,且在65岁以上人

基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(22A200044)
作者简介: 郭仁艺(1984-),男,主管康复治疗师,本科.
通信作者: 王运成,E-mail:15790466910@163.com
收稿日期: 2025-05-09
网络出版时间: 2026-04-15 11:40:30

群中患病率高达50%。KOA患者的疼痛属于炎症性疼痛。有研究[2]在KOA患者的关节内发现了许多类型的趋化因子，这些趋化因子能够促进炎症细胞的浸润和促炎性细胞因子的释放，从而引起关节炎症和疼痛反应。单核细胞趋化蛋白1（monocyte chemoattractant protein 1，MCP-1）是在KOA患者软骨、滑膜和滑膜液中高表达的趋化因子。趋化因子受体2（C-C motif chemokine receptor 2，CCR2）蛋白是位于免疫细胞表面的膜蛋白，为趋化因子受体，可以与MCP-1结合，介导机体的免疫反应。研究[3]证实，MCP-1/CCR2信号通路能够通过激活小胶质细胞等免疫细胞，加剧KOA的炎症性疼痛。治疗KOA的药物包括肾上腺素和双氯芬酸钠，这些药物短期效果良好，但没有镇痛效果[4]。经颅直流电刺激（transcranial direct current stimulation，tDCS）是通过采用不间断、低强度的直流电作用于大脑，影响大脑中神经元兴奋性的新型治疗技术[5]。临床研究[6]发现，tDCS能够通过抑制炎症反应，缓解KOA患者的疼痛症状。然而，tDCS缓解KOA疼痛的作用机制尚不清楚。因此，本研究通过构建KOA慢性疼痛大鼠模型，探究tDCS对KOA大鼠的镇痛效果，并基于MCP-1/CCR2信号通路初步探讨其可能的分子机制。

1　材料与方法

1.1　药物和试剂

碘乙酸钠，购自上海麦克林生化科技股份有限公司；MCP-1，购自美国California-Bioscience公司；神经生长因子（nerve growth factor，NGF）、离子钙结合衔接分子1（ionized calcium-binding adapter molecule 1，Iba1）、白细胞介素（interleukin，IL）-6、IL-1β一抗，购自美国Cell Signaling Technology公司；原肌球蛋白受体激酶A（tropomyosin receptor kinase A，TrkA）、生长相关蛋白43（growth-associated protein 43，GAP43）、降钙素基因相关肽（calcitonin gene-related peptide，CGRP）一抗，购自美国abcam公司。

1.2　实验动物和分组

40只8~9周龄SPF级SD雄性大鼠，体重280~320 g，购自广东至远生物医药科技有限公司，生产许可证号SCXK（粤）2021-0057，适应性饲养7 d后进行实验。取10只大鼠作为假手术组，在左膝膝下韧带处向关节腔内注射60 μL生理盐水。另取30只大鼠，采用碘乙酸钠关节腔注射法构建KOA慢性疼痛大鼠模型[7]，在左膝膝下韧带处向关节腔内注射60 μL碘乙酸钠（80 g/L）。3周后，将30只KOA慢性疼痛大鼠随机分为模型组、tDCS组、tDCS+MCP-1组，每组10只。tDCS组、tDCS+MCP-1组大鼠先进行1周的固定适应性训练，采用自制固定笼，能够限制大鼠活动但不压迫其肢体，之后用固定器固定，采用tDCS仪进行治疗，20 min/d，连续治疗3周[8]。同时，tDCS+MCP-1组大鼠左膝关节腔内注射6 μL MCP-1（12.5 ng/mL），1次/周，连续注射3周[8]。本研究经海南医科大学伦理委员会审核批准（HYPLL-2025-002）。

1.3　热缩足潜伏期（thermal withdrawal latency，TWL）和机械缩足阈值（mechanical withdrawal threshold，MWT）的测定

于造模后和治疗结束后测定TWL和MWT。采用热辐射测痛仪测定各组大鼠的TWL，将大鼠放置于测试仪中适应20 min，随后设置辐射热为50 ℃，辐射热源照射大鼠的后足底表面并开始计时，后足收缩停止计时，记录反应时间（s）。实验重复3次，取平均值。采用von Frey细丝测定大鼠的MWT，将大鼠放置于测试装置内适应20 min，依照up-down法，将一系列von Frey细丝从2.0 g力度开始垂直刺激大鼠后足足底中部皮肤，使纤维弯曲5 s，大鼠出现短暂快速的肢体退缩为阳性反应，实验重复3次，取平均值。

1.4　标本采集

大鼠行为学实验结束后，禁食12 h，用3%戊巴比妥钠麻醉，取膝关节组织和背根神经节。每组取4只大鼠的膝关节组织和背根神经节，用4%多聚甲醛固定，用于病理组织学检测；每组取剩余6只大鼠的膝关节组织和背根神经节，用于Western blotting。

1.5　免疫组织化学

取固定的膝关节组织，脱钙、石蜡包埋并切片，切片抗原修复、NGF一抗孵育4 ℃过夜，二抗室温孵育1 h，细胞核复染，封片后，显微镜下观察并拍照。取固定的背根神经节，石蜡包埋、切片，Iba1一抗4℃孵育过夜，二抗室温孵育1 h。其余操作同上。

1.6　Western blotting

提取膝关节组织和背根神经节总蛋白，蛋白样品加等体积的变性液，煮沸10 min，随后进行Western blotting[4]。

1.7　统计学分析

采用SPSS 20.0软件进行统计分析。计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用LSD检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　tDCS对KOA大鼠疼痛行为学指标的影响

与假手术组比较，造模后、治疗结束后模型组大鼠的TWL、MWT降低（$P < 0.05$）；与模型组比较，治疗结束后tDCS组大鼠的TWL、MWT升高（$P < 0.05$）；与tDCS组比较，治疗结束后tDCS+MCP-1组大鼠的TWL、MWT降低（$P < 0.05$）。见表1。

2.2　tDCS对KOA大鼠膝关节组织中疼痛介质NGF蛋白表达的影响

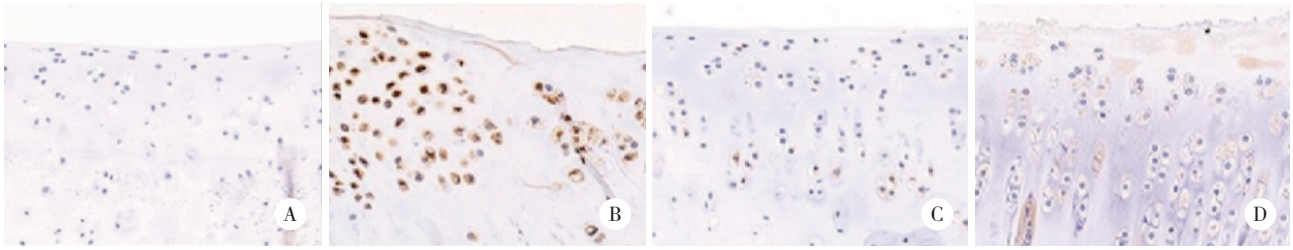
免疫组织化学结果显示，与假手术组比较，模型组大鼠膝关节组织中NGF蛋白表达增加；与模型组比较，tDCS组大鼠膝关节组织中NGF蛋白表达减少；与tDCS组比较，tDCS+MCP-1组大鼠膝关节组织中NGF蛋白表达增加。见图1。

表1　各组大鼠TWL和MWT的比较

Tab.1　Comparison of TWL and MWT among rats in each group

Item	Sham group ($n = 10$)	Model group ($n = 10$)	tDCS group ($n = 10$)	tDCS+MCP-1 group ($n = 10$)	F	P
TWL (s)						
After modeling	24.38 ± 2.56	6.27 ± 1.56[1)]	6.34 ± 1.15	6.23 ± 1.28	274.201	<0.001
After treatment	24.09 ± 2.38	6.10 ± 1.23[1)]	20.75 ± 2.19[2),4)]	9.41 ± 1.57[3),4)]	208.813	<0.001
MWT (g)						
After modeling	15.58 ± 2.86	3.73 ± 1.05[1)]	3.68 ± 1.28	3.67 ± 1.53	106.547	<0.001
After treatment	15.43 ± 2.65	3.24 ± 1.17[1)]	12.85 ± 2.34[2),4)]	8.45 ± 1.31[3),4)]	73.334	<0.001

1) $P < 0.05$ vs. sham group at the same time point; 2) $P < 0.05$ vs. model group at the same time point; 3) $P < 0.05$ vs. tDCS group at the same time point; 4) $P < 0.05$ vs. after modeling within group.



A, sham group; B, model group; C, tDCS group; D, tDCS+MCP-1 group.

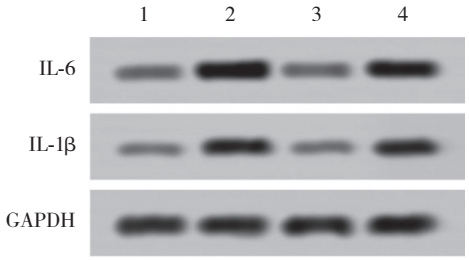
图1　免疫组织化学检测各组大鼠膝关节组织中NGF蛋白的表达和定位　×400

Fig.1　Expression and localization of NGF protein in rat knee joint tissue in each group detected by immunohistochemistry　×400

2.3　tDCS对KOA大鼠膝关节组织中促炎性细胞因子表达的影响

与假手术组比较，模型组大鼠膝关节组织中IL-6、IL-1β蛋白表达增加（$P < 0.05$）；与模型组比较，tDCS组大鼠膝关节组织中IL-6、IL-1β蛋白表达减少（$P < 0.05$）；与tDCS组比较，tDCS+MCP-1组大鼠膝关节组织中IL-6、IL-1β蛋白表达增加（$P < 0.05$）。见图2、表2。

2.4　tDCS对KOA大鼠背根神经节中疼痛相关蛋白表达的影响



1, sham group; 2, model group; 3, tDCS group; 4, tDCS+MCP-1 group.

图2　Western blotting检测各组大鼠膝关节组织中促炎性细胞因子的表达

Fig.2　Expression of pro-inflammatory cytokines in rat knee joint tissue in each group detected by Western blotting

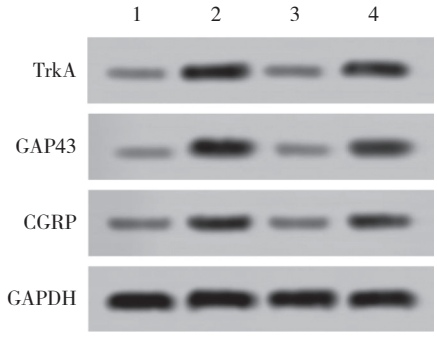
与假手术组比较，模型组大鼠背根神经节中TrkA、GAP43、CGRP蛋白表达增加（$P<0.05$）；与模型组比较，tDCS组大鼠背根神经节中TrkA、GAP43、CGRP蛋白表达减少（$P<0.05$）；与tDCS组比较，tDCS+MCP-1组大鼠背根神经节中TrkA、GAP43、CGRP蛋白表达增加（$P<0.05$）。见表2、图3。

表2　各组大鼠膝关节组织中促炎性细胞因子、背根神经节中疼痛相关蛋白以及膝关节组织和背根神经节中MCP-1/CCR2信号通路相关蛋白表达的比较

Tab.2　Comparison of pro-inflammatory cytokine expression in knee joint tissue, pain-related protein expression in dorsal root ganglia, and MCP-1/CCR2 signaling pathway-associated protein expression in knee joint tissue and dorsal root ganglia in each group

Item	Sham group (n = 10)	Model group (n = 10)	tDCS group (n = 10)	tDCS+MCP-1 group (n = 10)	F	P
IL-6/GAPDH	0.31 ± 0.03	0.97 ± 0.08[1)]	0.38 ± 0.02[2)]	0.82 ± 0.08[3)]	89.702	<0.001
IL-1β/GAPDH	0.26 ± 0.03	0.89 ± 0.09[1)]	0.37 ± 0.04[2)]	0.74 ± 0.07[3)]	68.981	<0.001
TrkA/GAPDH	0.14 ± 0.01	0.95 ± 0.09[1)]	0.26 ± 0.03[2)]	0.73 ± 0.06[3)]	138.898	<0.001
GAP43/GAPDH	0.13 ± 0.01	1.06 ± 0.09[1)]	0.24 ± 0.03[2)]	0.82 ± 0.08[3)]	156.097	<0.001
CGRP/GAPDH	0.17 ± 0.02	0.93 ± 0.09[1)]	0.29 ± 0.03[2)]	0.77 ± 0.07[3)]	113.119	<0.001
MCP-1/GAPDH						
Knee joint	0.17 ± 0.02	0.82 ± 0.08[1)]	0.18 ± 0.02[2)]	0.62 ± 0.05[3)]	130.753	<0.001
Dorsal root ganglia	0.13 ± 0.01	0.59 ± 0.06[1)]	0.11 ± 0.01[2)]	0.43 ± 0.04[3)]	122.296	<0.001
CCR2/GAPDH						
Knee joint	0.26 ± 0.03	0.88 ± 0.08[1)]	0.24 ± 0.03[2)]	0.57 ± 0.05[3)]	102.383	<0.001
Dorsal root ganglia	0.27 ± 0.03	0.91 ± 0.08[1)]	0.35 ± 0.03[2)]	0.75 ± 0.07[3)]	87.450	<0.001

1) $P<0.05$ vs. sham group; 2) $P<0.05$ vs. model group; 3) $P<0.05$ vs. tDCS group.



1, sham group; 2, model group; 3, tDCS group; 4, tDCS+MCP-1 group.

图3　Western blotting检测各组大鼠背根神经节中TrkA、GAP43、CGRP蛋白的表达

Fig.3　Expression of TrkA, GAP43, and CGRP proteins in rat dorsal root ganglia in each group detected by Western blotting

2.5　tDCS对KOA大鼠背根神经节中小胶质细胞活化的影响

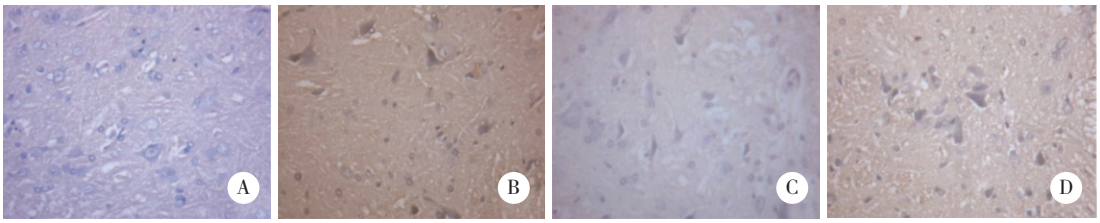
免疫组织化学结果显示，与假手术组比较，模型组大鼠背根神经节中Iba1蛋白表达增加；与模型组比较，tDCS组大鼠背根神经节中Iba1蛋白表达减少；与tDCS组比较，tDCS+MCP-1组大鼠背根神经节中Iba1蛋白表达增加。见图4。

2.6　tDCS对KOA大鼠膝关节组织和背根神经节中MCP-1/CCR2信号通路的影响

与假手术组比较，模型组大鼠膝关节组织和背根神经节中MCP-1、CCR2蛋白表达增加（$P<0.05$）；与模型组比较，tDCS组大鼠膝关节组织和背根神经节中MCP-1、CCR2蛋白表达减少（$P<0.05$）；与tDCS组比较，tDCS+MCP-1组大鼠膝关节组织和背根神经节中MCP-1、CCR2蛋白表达增加（$P<0.05$）。见图5、表2。

3　讨论

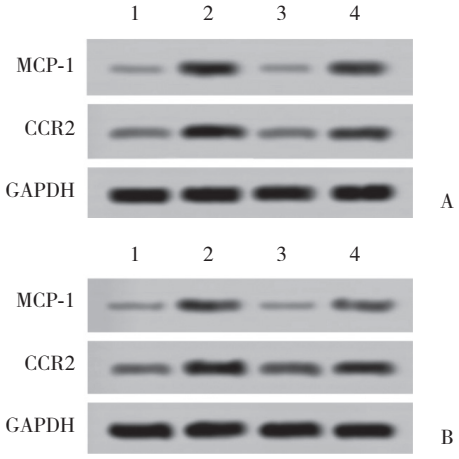
KOA是一种常见的退行性骨和关节疾病，其特点是临床发病率高、持续时间长、疼痛和活动受限，主要影响中老年人群[1]。炎症性疼痛是KOA患者重要的临床症状之一。随着疾病的进展，持续的炎症刺激和神经元损伤可能导致中枢痛觉敏化[9]。tDCS是使用电流刺激大脑，从而影响大脑神经元兴奋性的一种新型疗法。



A, sham group; B, model group; C, tDCS group; D, tDCS+MCP-1 group.

图4　免疫组织化学检测各组大鼠背根神经节中Iba1蛋白的表达　×400

Fig.4　Expression of Iba1 protein in rat dorsal root ganglia in each group detected by immunohistochemistry　×400



A, knee tissue; B, dorsal root ganglia. 1, sham group; 2, model group; 3, tDCS group; 4, tDCS+MCP-1 group.

图5　Western blotting检测各组大鼠膝关节组织和背根神经节中MCP-1、CCR2蛋白的表达

Fig.5　Expression of MCP-1 and CCR2 proteins in rat knee joint tissue and dorsal root ganglia in each group detected by Western blotting

目前的临床研究[6]发现，tDCS能有效缓解KOA患者的疼痛症状。基础研究[10]结果也表明，tDCS能够显著缓解KOA大鼠的慢性疼痛。本研究发现，tDCS能改善KOA大鼠TWL、MWT等疼痛行为学指标，表明tDCS能减轻KOA大鼠疼痛症状。然而，在疼痛行为学指标的检测过程中，一部分实验结果的变异度特别大，可能是由于测得的数值本身比较小，但是各大鼠的TWL、MWT数值确实会出现1~3 s或1~3 g的差异，因此部分实验结果的变异度会比较大。

KOA相关疼痛不仅与局部关节结构损伤有关，还与支配关节的外周感觉神经损伤和中枢神经回路改变有关。既往研究[11]证实，KOA关节损伤后，炎性因子的释放不仅会引起膝关节局部的炎症性疼痛，还会损伤背根神经节等中枢神经。外周神经末梢的NGF-TrkA复合体将细胞信号传递给背根神经节，导致CGRP和GAP43等疼痛相关蛋白的表达上调，这个过程使周围神经系统敏感，并促进疼痛神经纤维长入[12]。因此，阻断NGF-TrkA或其下游信号可能有利于抑制KOA疼痛反应。本研究发现，tDCS能抑制KOA大鼠膝关节组织中NGF和背根神经节中TrkA、GAP43、CGRP的表达，表明tDCS可能通过抑制NGF/TrkA信号通路来抑制痛觉信号传输，进而减轻KOA大鼠的疼痛症状。各种炎性细胞因子会引起KOA疼痛，其中IL类炎性细胞因子最为突出，抑制IL-1β、IL-6能够减轻炎症介质引起的KOA疼痛[13]。背根神经节小胶质细胞激活在慢性神经性疼痛的发生和维持中起重要作用。小胶质细胞被激活后，促炎性细胞因子（如IL-6、IL-1β）的分泌增加，导致神经炎症加重。研究[14]发现，抑制脊髓背角中小胶质细胞的激活能显著缓解KOA大鼠的神经疼痛。本研究发现，tDCS能够抑制KOA大鼠膝关节组织中IL-6、IL-1β和背根神经节中小胶质细胞激活标志物Iba1的表达，表明tDCS可能通过抑制膝关节和背根神经节炎症来减轻KOA大鼠的疼痛症状。

MCP-1/CCR2信号通路是一条重要的单核细胞趋化信号通路。软骨损伤可激活巨噬细胞，并增加KOA患者膝关节组织中趋化因子MCP-1的表达。MCP-1与免疫细胞表面的CCR2膜蛋白结合，促进KOA的炎症反应[3]。研究[15]证实，抑制MCP-1/CCR2信号通路有助于减轻OA大鼠的疼痛症状。本研究发现，tDCS能抑制KOA大鼠膝关节组织和背根神经节中MCP-1、CCR2蛋白的表达，且MCP-1能抑制tDCS对KOA大鼠疼痛、炎症相关指标的影响，表明tDCS可能通过抑制MCP-1/CCR2信号通路减轻KOA大鼠的炎症性疼痛反应。

本研究仅在造模后和治疗结束后检测大鼠的疼痛学行为，这是本研究的不足之处。后续研究应

在造模后以及治疗1周、治疗2周、治疗3周后动态检测大鼠的疼痛学行为，以充分揭示tDCS对KOA大鼠疼痛症状的影响。

综上所述，本研究发现tDCS能够抑制促炎性细胞因子分泌和疼痛相关蛋白表达，减轻KOA大鼠的疼痛症状，其机制可能与抑制MCP-1/CCR2信号通路激活有关。

参考文献：

[1] 涂仕娟，杨红亚，李桃，等. 吴茱萸碱调节Shh/Gli1信号通路对膝骨关节炎大鼠软骨损伤的影响[J]. 中国医科大学学报，2024，53(9)：827-833. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2024.09.011.

[2] SU YC，SHEN YP，CHANG CY，et al. The effect of intravascular laser irradiation of blood on serum biomarkers and clinical outcome in knee osteoarthritis patients：a double-blind randomized control trial[J]. Int J Mol Sci，2024，25(24)：13608. DOI：10.3390/ijms252413608.

[3] WHITE FA，SUN JH，WATERS SM，et al. Excitatory monocyte chemoattractant protein-1 signaling is up-regulated in sensory neurons after chronic compression of the dorsal root ganglion[J]. Proc Natl Acad Sci U S A，2005，102(39)：14092-14097. DOI：10.1073/pnas.0503496102.

[4] HUANG H，LUO M，LIANG H，et al. Meta-analysis comparing celecoxib with diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis[J]. Pain Med，2021，22(2)：352-362. DOI：10.1093/pm/pnaa230.

[5] 蔡丝妍，范颖洁，田慧芳，等. 音乐治疗基础上联合经颅直流电刺激对失眠效果的随机对照试验[J]. 中国康复理论与实践，2024，30(10)：1193-1202. DOI：10.3969/j.issn.1006-9771.2024.10.010.

[6] 郭鑫，张新涛. 经颅直流电刺激治疗膝骨关节炎的研究进展[J]. 中国骨与关节杂志，2024，13(7)：512-515. DOI：10.3969/j.issn.2095-252X.2024.07.006.

[7] 姜涛，苗佳宁，王政，等. 4周中等强度跑台运动对碘乙酸钠诱导的膝骨关节炎大鼠软骨病理特征及Cytl1-CCR2通路活性的影响[J]. 中国康复医学杂志，2025，40(8)：1137-1147. DOI：10.3969/j.issn.1001-1242.2025.08.002.

[8] 叶银霜，徐佳微，王琳，等. 经颅直流电刺激对骨关节炎慢性疼痛模型大鼠的镇痛作用及其机制[J]. 精准医学杂志，2023，38(3)：264-267. DOI：10.13362/j.jpmed.202303017.

[9] KATZ JN，ARANT KR，LOESER RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis：a review[J]. JAMA，2021，325(6)：568-578. DOI：10.1001/jama.2020.22171.

[10] 叶银霜，徐佳微，王琳，等. 经颅直流电刺激对骨关节炎慢性疼痛模型大鼠的镇痛作用及其机制[J]. 精准医学杂志，2023，38(3)：264-267. DOI：10.13362/j.jpmed.202303017.

[11] SHEN T，YUAN J，WANG D，et al. Mediating role of pain sensitization in preoperative and postoperative pain in knee osteoarthritis patients[J]. Eur J Med Res，2025，30(1)：301. DOI：10.1186/s40001-025-02485-8.

[12] MORGAN M，THAI J，NAZEMIAN V，et al. Changes to the activity and sensitivity of nerves innervating subchondral bone contribute to pain in late-stage osteoarthritis[J]. Pain，2022，163(2)：390-402. DOI：10.1097/j.pain.0000000000002355.

[13] LI J，SHAO Q，ZHU X，et al. Efficacy of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of knee osteoarthritis and their effects on the expression of serum TNF-α and IL-6[J]. J Musculoskelet Neuronal Interact，2020，20(1)：128-135.

[14] YAN X，YE Y，WANG L，et al. Platelet-rich plasma alleviates neuropathic pain in osteoarthritis by downregulating microglial activation[J]. BMC Musculoskelet Disord，2024，25(1)：331. DOI：10.1186/s12891-024-07437-7.

[15] YUANYUAN L，YAKUN L，ZHONGYAO L，et al. Myeloid NEMO deficiency promotes tumor immunosuppression partly via MCP1-CCR2 axis[J]. Exp Cell Res，2021，399(2)：112467. DOI：10.1016/j.yexcr.2020.112467.

（编辑　陈　姜）

（上接第314页）

[5] ZHOU M，BAO S，GONG T，et al. The transcriptional landscape and diagnostic potential of long non-coding RNAs in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Nat Commun，2023，14(1)：3799. DOI：10.1038/s41467-023-39530-1.

[6] HIRAJIMA S，KOMATSU S，ICHIKAWA D，et al. Clinical impact of circulating miR-18a in plasma of patients with oesophageal squamous cell carcinoma[J]. Br J Cancer，2013，108(9)：1822-1829. DOI：10.1038/bjc.2013.148.

[7] 姚丽华，汪光蓉，蔡燕，等. miR-18a和miR-21在食管癌中的表达及其对食管癌的诊断价值[J]. 中华肿瘤杂志，2019，41(2)：107-111. DOI：10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.02.006.

[8] LI X，CHEN D，LI M，et al. The CADM2/Akt pathway is involved in the inhibitory effect of miR-21-5p downregulation on proliferation and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma cells[J]. Chem Biol Interact，2018，288：76-82. DOI：10.1016/j.cbi.2018.04.021.

[9] SHEN FF，ZHANG F，YANG HJ，et al. *ADAMTS9-AS2* and *CADM2* expression and association with the prognosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Biomark Med，2020，14(15)：1415-1426. DOI：10.2217/bmm-2020-0432.

[10] STATELLO L，GUO CJ，CHEN LL，et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions[J]. Nat Rev Mol Cell Biol，2021，22(2)：96-118. DOI：10.1038/s41580-020-00315-9.

[11] YANG R，HAN J，ZHAO S. LINC01082 inhibits non-small cell lung cancer by targeting the miR-543/TNRC6A axis[J]. Biochem Genet，2023，61(4)：1585-1605. DOI：10.1007/s10528-022-10313-5.

[12] 向威，吕磊，郑福鑫，等. lncRNA ABHD11-AS1通过调控miR-133a-3p/SLC6A1轴影响肾癌细胞增殖与侵袭[J]. 中国医科大学学报，2025，54(8)：754-761. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.08.014.

[13] LI Z，MAO K，LIU L，et al. Nuclear microRNA-mediated transcriptional control determines adult microglial homeostasis and brain function[J]. Cell Rep，2024，43(3)：113964. DOI：10.1016/j.celrep.2024.113964.

[14] 陈远航，何朗，谭卯，等. lncRNA FGD5-AS1调节miR-133a-3p/SPAG5轴对胃癌细胞迁移和侵袭的影响[J]. 中国医科大学学报，2025，54(5)：401-406. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.05.004.

[15] WANG LB，WANG DN，WU LG，et al. Homoharringtonine inhibited breast cancer cells growth via miR-18a-3p/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Int J Biol Sci，2021，17(4)：995-1009. DOI：10.7150/ijbs.44907.

（编辑　陈　姜）