·论著·

基因标志物评分预测关节镜下部分半月板切除术后骨关节炎风险

于波波，庄传记，张卫享，徐亚运，吴永忠
（景德镇市第二人民医院骨科，江西 景德镇 333000）

摘要 **目的** 研究关节镜下部分半月板切除术（APM）后骨关节炎（OA）患者血浆mRNA表达，并构建基因标志物评分模型评估OA风险。**方法** 选取2019年1月至2021年12月间我院收治的268例APM术后患者，按倾向性评分匹配分为OA组与对照组，每组78例。取每组6例血浆样本进行mRNA微阵列分析，通过京都基因与基因组数据库、蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）网络筛选枢纽基因，并采用实时定量PCR、ELISA进行验证。采用多因素logistic回归分析OA风险，通过受试者操作特征（ROC）曲线评估变量的预测性能。**结果** 268例APM术后患者中，OA发生率为29.1%（78/268）。共筛选出171个差异基因，功能富集于细胞外基质、FoxO等通路；PPI网络鉴定出*COL1A1*、*COL3A1*、*HLA-DRA*、*PXDN*等7个枢纽基因。验证显示*COL1A1*、*COL3A1*、*HLA-DRA*、*PXDN*基因在OA组显著高表达（$P < 0.05$）。基于其构建的基因标志物评分能独立预测OA风险（$P < 0.05$），ROC曲线下面积达0.931（0.879~0.965）。**结论** *COL1A1*、*COL3A1*、*HLA-DRA*与*PXDN*基因参与APM术后OA发病，基于此构建的基因标志物评分可有效预测OA风险，有助于识别高危患者。

关键词 关节镜下部分半月板切除术；骨关节炎；生物信息学
中图分类号 R684.3 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2026）02-0146-07
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260108.1447.032
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2026.02.009

Gene marker score predicts the risk of osteoarthritis after arthroscopic partial meniscectomy

YU Bobo，ZHUANG Chuanji，ZHANG Weixiang，XU Yayun，WU Yongzhong
（Orthopedics Department，Jingdezhen Second People's Hospital，Jingdezhen 333000，China）

Abstract **Objective** To explore the expression of plasma mRNA in patients with osteoarthritis（OA）after arthroscopic partial meniscectomy（APM），and construct a gene marker scoring model to assess OA risk. **Methods** A total of 268 patients who underwent APM at our hospital between January 2019 and December 2021 were included in this study. Using 1 ∶ 1 propensity score matching，78 patients were allocated to the OA group and 78 to the control group. Plasma samples from six participants in each group were subjected to mRNA microarray analysis. The hub genes were identified using KEGG pathway and protein-protein interaction（PPI）network analyses，and their expression was validated using real-time PCR，Western blotting（WB），and ELISA. Multivariate logistic regression was used to analyze the OA risk and the predictive performance of the variables was evaluated using receiver operating characteristic（ROC）curves. **Results** The incidence of OA was 29.1%（78/268）. mRNA analysis identified 171 differentially expressed genes that were functionally enriched in pathways，such as extracellular matrix organization and FoxO signaling. PPI network analysis identified seven hub genes including *COL1A1*，*COL3A1*，*HLA-DRA*，and *PXDN*. Multi-technique validation confirmed that these four genes were significantly upregulated in the OA group（$P < 0.05$）. A gene marker score constructed based on these genes independently predicted OA risk in the multivariate analysis（$P < 0.05$），with an area under the curve of 0.931（0.879–0.965）. **Conclusion** *COL1A1*，*COL3A1*，*HLA-DRA*，and *PXDN* have been implicated in OA pathogenesis. A gene signature score constructed based on these genes effectively predicted the OA risk and aided in the identification of high-risk patients.

Keywords arthroscopic partial meniscectomy；osteoarthritis；bioinformatics

半月板撕裂是膝关节常见损伤，常见于青年和老年人群，可导致膝关节疼痛和功能障碍[1-2]，常用治疗方法为关节镜下部分半月板切除术（arthroscopic partial meniscectomy，APM）[3]。但APM可改变半月板功能和生物力学，导致骨关节炎（osteoarthritis，OA）[4-5]。OA具有高致残性，严重降低患者的生活

基金项目：江西省卫生健康委科技计划（202410714）；景德镇市科技计划（20221SFZC036，20202SFZC018）
作者简介：于波波（1982-），男，副主任中医师，本科.
通信作者：于波波，E-mail：yubobo1587@163.com
收稿日期：2025-02-14
网络出版时间：2026-01-08 17:31:57

质量[6]。诱发OA的原因除机械负荷外，还与关节组织中促炎性和抗炎细胞因子、趋化因子、生长因子和脂肪因子的复杂相互作用密切相关。多种mRNA和信号通路参与OA的发病机制，包括Wnt通路、核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）及转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）和骨形态发生蛋白（bone morphogenetic protein，BMP）信号通路等[7-10]。本研究拟探讨APM术后OA患者血浆mRNA表达特征，以识别参与OA发病机制的潜在基因标志物，并构建基因标志物评分模型用于评估APM术后患者OA发生风险。

1　材料与方法

1.1　一般资料

选取2019年1月至2021年12月间我院收治的半月板撕裂患者作为研究对象。纳入标准：年龄≥18岁，骨骼发育完全；首次APM治疗；膝关节无明确外伤史。排除标准：合并急性韧带断裂、骨折、风湿性及类风湿关节炎；伴有骨结核、骨肿瘤等骨病；既往膝关节手术史。最终共纳入268例。本研究获得我院医学伦理委员会批准（2020-LLLW-05）。所有患者或其家属知情同意。

1.2　方法

1.2.1　随访及OA评估：通过微信、电话、门诊检查等方式对APM术后患者随访3年。患者每年复查膝关节正侧位X线片，并依据Kellgren-Lawrence评分系统评估X线片表现。1级，可能有骨赘；2级，明确的骨赘和可能有关节间隙狭窄；3级，中度骨赘和明显关节间隙狭窄；4级，大骨赘，严重关节间隙狭窄或骨硬化。Kellgren-Lawrence评估分级≥2级定义为OA[11]。

1.2.2　临床资料收集：包括一般资料，如年龄、性别、体重指数（body mass index，BMI）、高血压病史、糖尿病史、高脂血症病史、吸烟史、饮酒史、既往关节损伤、OA家族史、工作类型、居住环境、教育水平、婚姻状况、日常锻炼、收缩压（systolic blood pressure，SBP）、舒张压（diastolic blood pressure，DBP），以及血液检查指标，如白细胞（white blood cell，WBC）、血小板（platelet，PLT）、葡萄糖（glucose，GLU）、载体蛋白A1和肌酸激酶（creatine kinase，CK）。

1.2.3　血浆mRNA提取及微阵列分析：收集患者术前1 d空腹外周静脉血10 mL，2 000 *g*离心2 min，分离血浆并置于液氮罐内冷冻备用。用TRIzol试剂提取血浆RNA，并通过SuperScript Ⅲ RT试剂盒（美国ThermoFisher Scientific公司）逆转录为标记的cDNA。与微阵列芯片探针杂交后，洗去未结合cDNA，使用安捷伦扫描仪检测芯片荧光信号。使用Feature Extraction软件将扫描数据转换为数字信号，并进行标准化和归一化处理。

1.2.4　差异表达基因和生物学功能富集分析：使用R语言limma包分析mRNA微阵列差异表达基因，阈值设为|logFC|>1和校正$P < 0.05$。将差异表达基因导入Enricher数据库（https://maayanlab.cloud/Enrichr/）中进行基因本体论（gene ontology，GO）、京都基因和基因组数据库（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）及WikiPathway信号通路分析，并使用R语言dplyr包可视化。GO分析包括生物过程（biological process，BP）、细胞成分（cellular component，CC）和分子功能（molecular function，MF）。

1.2.5　蛋白质–蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络分析：使用STRING数据库（https://string-db.org/cgi/input.pl）构建差异表达基因PPI网络，置信度得分>0.4。将输出数据导入Cytoscape 3.8.0软件中，使用“cytoNCA”插件进行拓扑特征分析，并根据每个节点的度中心性（degree centrality，DC）和中介中心性（between centrality，BC）识别核心基因。网络评分和聚类查找的参数设置如下：度截止=2，节点分数截止=0.2，k-core=2，最大深度=100。

1.2.6　实时定量PCR：用TRIzol试剂提取血浆总RNA。使用gDNA Eraser PrimeScript RT试剂盒（日本TaKaRa公司）逆转录生成cDNA。用ABI7500定量PCR仪（美国Applied Biosystems公司）进行实时定量PCR，反应条件：95 ℃预变性30 s，95 ℃变性10 s，6℃退火30 s，40个循环。用*GAPDH*作内参，并使用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法分析mRNA相对表达水平。PCR引物序列如下：*COL1A1*，正向5’-GCCTCCCAGAACATCACCTA-3’，反向5’-TGGGATGGAGGGAGTTTACA-3’；*COL3A1*，正向5’-TTCTCGCTCTGCTTCATCCC-3’，反向5’-TCCGCATAGGACTGACCAAG-3’；*HLA-DRA*，正向5’-GGACAAAGCCAACCTGGAAA-3’，反向5’-AGGACGTTGGGCTCTCTCAG-3’；*PXDN*，正向5’-TATGCGGGACGAGAACGAGA-3’，反向5’-ACTTAAACAACTCCGTAAC

AATACGAT-3’；*GAPDH*，正向5’-GACAGTCAGCCGCATCTTCT-3’，反向5’-GCGCCCAATACGACCAAATC-3’。

1.2.7　酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbnent assay，ELISA）：按照ELISA试剂盒（EK297-01，杭州联科生物技术有限公司）说明书操作分析蛋白表达水平。使用酶标仪在450 nm波长处检测光密度（optical density，OD）值，通过绘制标准曲线计算蛋白表达水平。

1.3　统计学分析

采用SPSS 22.0、GraphPad Prism 9.5、Medcalc 22.0和Cytoscape 3.8.0软件进行统计学分析。计数资料用率（%）表示，组间比较采用χ^2检验。计量资料用$\bar{x} \pm s$表示，组间比较采用独立样本*t*检验。采用受试者操作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线分析并计算相关变量曲线下面积（area under the curve，AUC）。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　2组患者临床资料比较

268例APM术后患者中，OA发生率为29.1%（78/268）。使用Matchit包，以年龄和性别进行倾向性评分匹配，最终匹配OA组和对照组患者各78例。OA组高血压比例、吸烟比例、BMI、SBP、PLT、GLU值均高于对照组（$P < 0.05$），OA组CK值低于对照组（$P < 0.05$）。见表1。

表1　OA组和对照组临床资料比较

Tab.1　Comparison of clinical data between OA group and control group

Variable	OA group ($n = 78$)	Control group ($n = 78$)	t/χ^2	P
Age (year)	62.47 ± 7.69	60.45 ± 6.96	1.724	0.087
Sex [n (%)]			1.658	0.198
Female	31 (39.7)	39 (50.0)		
Male	47 (60.3)	39 (50.0)		
BMI (kg/m^2)	23.08 ± 2.73	20.94 ± 2.78	4.847	<0.001
Hypertension [n (%)]	24 (30.8)	13 (16.7)	4.287	0.038
Diabetes mellitus [n (%)]	15 (19.2)	14 (17.9)	0.042	0.837
Hyperlipoidemia [n (%)]	23 (29.5)	19 (24.4)	0.521	0.470
Smoking [n (%)]	29 (37.2)	16 (20.5)	5.278	0.022
Drinking [n (%)]	22 (28.2)	20 (25.6)	0.130	0.718
Previous joint injury [n (%)]	19 (24.4)	14 (17.9)	0.961	0.327
Family history of osteoarthritis [n (%)]	11 (14.1)	7 (9.0)	1.005	0.316
Type of work [n (%)]			1.355	0.244
Intellectual work	25 (32.1)	32 (41.0)		
Manual work	53 (67.9)	46 (59.0)		
Living condition [n (%)]			0.262	0.609
Bright and dry	51 (65.4)	54 (69.2)		
Dark and damp	27 (34.6)	24 (30.8)		
Educational level [n (%)]			0.028	0.868
Junior high school and below	49 (62.8)	50 (64.1)		
Above junior high school	29 (37.2)	28 (35.9)		
Marital status [n (%)]			0.702	0.402
Married	53 (67.9)	48 (61.5)		
Unmarried/divorced/widowed	25 (32.1)	30 (38.5)		
Daily exercise [n (%)]	34 (43.6)	37 (47.4)	0.233	0.630
SBP (mmHg)	129.54 ± 6.73	125.18 ± 5.79	4.335	<0.001
DBP (mmHg)	77.21 ± 5.14	76.09 ± 4.00	1.511	0.133
WBC ($\times 10^9$/L)	6.08 ± 2.32	5.82 ± 1.86	0.754	0.452
PLT ($\times 10^9$/L)	253.26 ± 13.08	248.87 ± 10.98	2.274	0.024

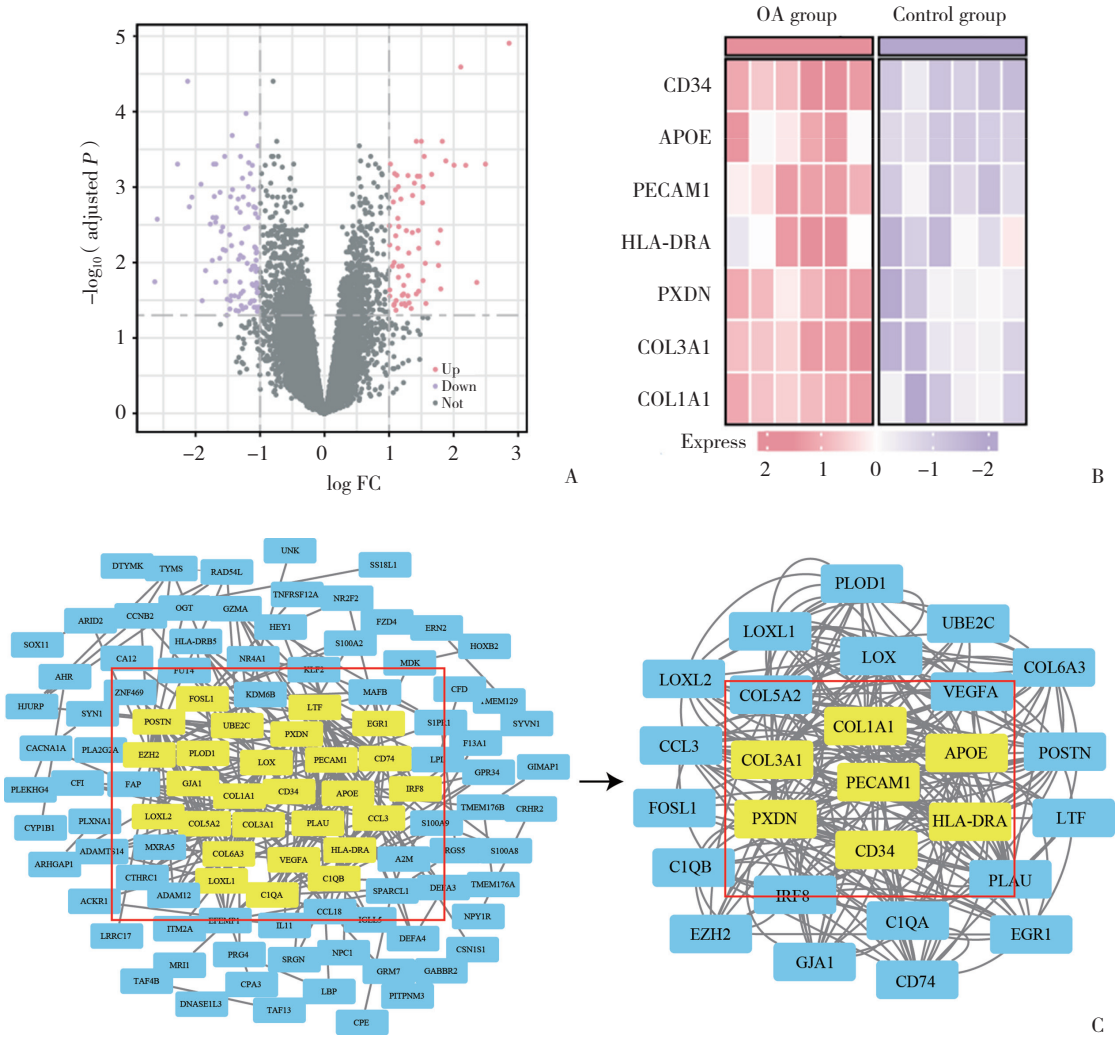
（续表）

Variable	OA group（n = 78）	Control group（n = 78）	t/χ^2	P
GLU（mg/dL）	101.67 ± 1.97	100.93 ± 1.47	2.653	0.009
Carrier protein A1（g/L）	1.26 ± 0.10	1.27 ± 0.13	0.917	0.361
CK（U/L）	79.28 ± 12.15	86.83 ± 17.26	3.159	0.002

BMI，body mass index；SBP，systolic blood pressure；DBP，diastolic blood pressure；WBC，white blood cell；PLT，platelet；GLU，glucose；CK，creatine kinase.

2.2　2组患者微阵列、生物学功能富集及PPI网络分析

在OA组和对照组患者中随机选择6例进行血浆mRNA微阵列分析，结果显示，相较于对照组患者，OA组患者中104个基因表达下调，67个基因表达上调（图1）。将171个差异表达基因导入Enricher数据库中，mRNA生物学功能富集分析结果显示，BP包括胶原纤维组织、破骨细胞分化的负调控、炎症反应的调节等；CC包括含胶原蛋白的细胞外基质、分泌颗粒腔、MHC蛋白复合物等；MF包括金属离子结合、RAGE受体结合、NF-κB结合等。KEGG主要富集在类风湿关节炎、库欣综合征和FoxO等信号通路中；Wikipathway主要富集在补体和凝血级联、TGF-β信号及OA软骨细胞肥大等信号中。PPI网络分析鉴定出7个OA相关枢纽基因：*COL1A1*、*CD34*、*PXDN*、*PECAM1*、*HLA-DRA*、*COL3A1*和*APOE*（图1）。其在微阵列数据中表达热图见图1B。



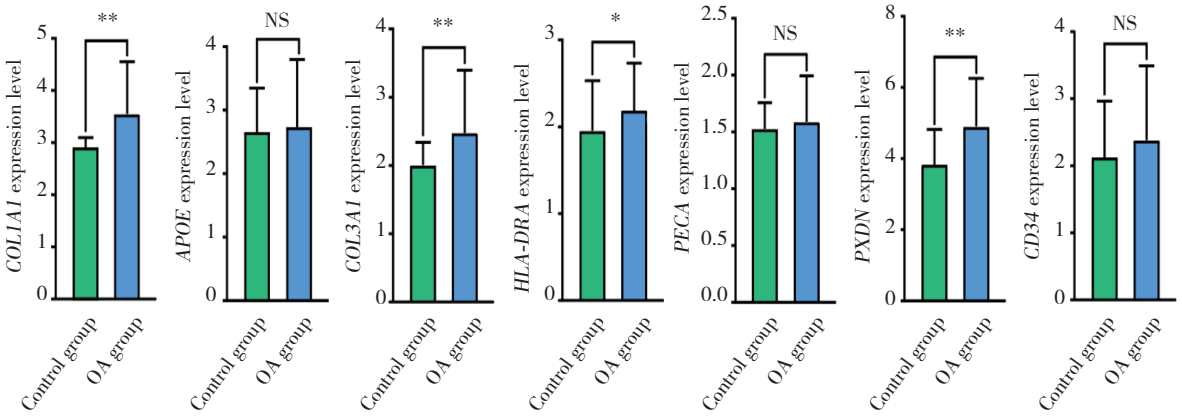
A，matrix analysis；B，heat map；C，PPI network analysis.

图1　微阵列数据及PPI网络分析

Fig.1　Microarray data and PPI network analysis

2.3　OA相关枢纽基因实时定量PCR验证

实时定量PCR结果（图2）显示，与对照组相比，OA组患者中*COL1A1*、*COL3A1*、*HLA-DRA*和*PXDN*表达增高，*APOE*、*PECAM1*和*CD34*表达无统计学差异。



*P < 0.05；**P < 0.001；NS，P > 0.05.

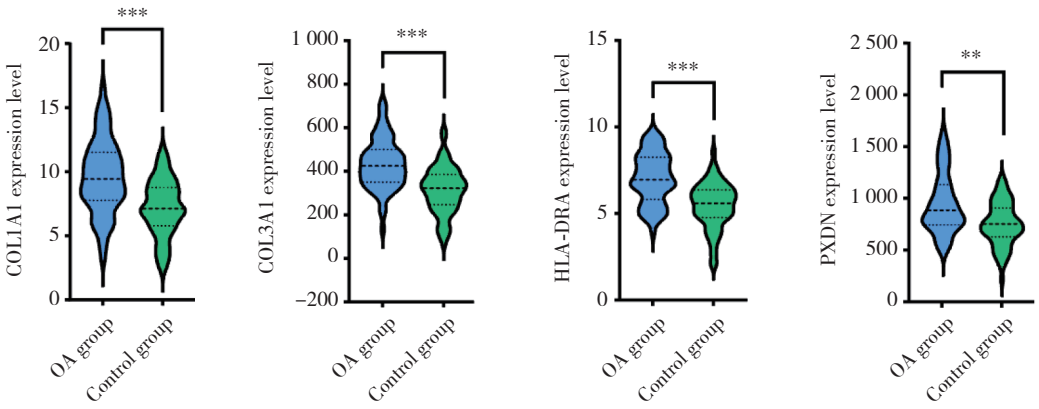
图2　OA相关枢纽基因实时定量PCR验证

Fig.2　Real-time quantitative PCR verification of OA-related hub genes

2.4　血浆中COL1A1、COL3A1、HLA-DRA和PXDN蛋白的表达特征

ELISA结果显示，与对照组患者相比，OA组患者血浆中COL1A1、COL3A1、HLA-DRA和PXDN蛋白表达增加（P < 0.05），见图3。

2.5　APM术后OA风险的多因素logistic回归分析



P < 0.01，*P < 0.001.

图3　COL1A1、COL3A1、HLA-DRA和PXDN表达特征箱式图

Fig.3　COL1A1，COL3A1，HLA-DRA and PXDN expression feature box diagram

根据ELISA结果，对COL1A1、COL3A1、HLA-DRA和PXDN表达进行多因素logistic回归分析，并根据β值构建基因标志物评分。评分=0.491 × COL1A1表达量+0.011 × COL3A1表达量+0.909 × HLA-DRA表达量+0.004 × PXDN表达量。将基因标志物评分、高血压、吸烟、BMI、SBP、PLT、GLU、CK进行多因素logistic回归分析，结果（表2）显示，基因标志物评分、高血压、吸烟和BMI是APM术后OA风险的独立危险因素（P < 0.05）。

2.6　相关变量ROC曲线分析

ROC曲线分析结果显示，高血压、吸烟、BMI及基因标志物评分预测APM术后OA风险的AUC分别为0.572（0.490~0.650）、0.585（0.503~0.663）、0.703（0.625~0.773）和0.931（0.879~0.965）。见图4。

表2　APM术后OA风险的多因素logistic回归分析结果

Tab.2　Multivariate logistic regression analysis results of OA risk after APM

Variable	β	*SE*	Wald χ^2	*OR*(95%*CI*)	*P*
Genetic marker score	1.313	0.281	21.836	3.719(2.144–6.452)	<0.001
Hypertension(yes vs. no)	2.169	0.907	5.717	8.751(1.479–51.795)	0.017
Smoking(yes vs. no)	2.622	0.973	7.257	13.764(2.043–92.737)	0.007
BMI	0.607	0.178	11.562	1.835(1.293–2.603)	0.001
SBP	0.079	0.066	1.416	1.082(0.950–1.232)	0.234
PLT	0.010	0.029	0.115	1.010(0.953–1.070)	0.734
GLU	0.294	0.191	2.364	1.342(0.922–1.952)	0.124
CK	–0.025	0.025	0.987	0.976(0.930–1.024)	0.321

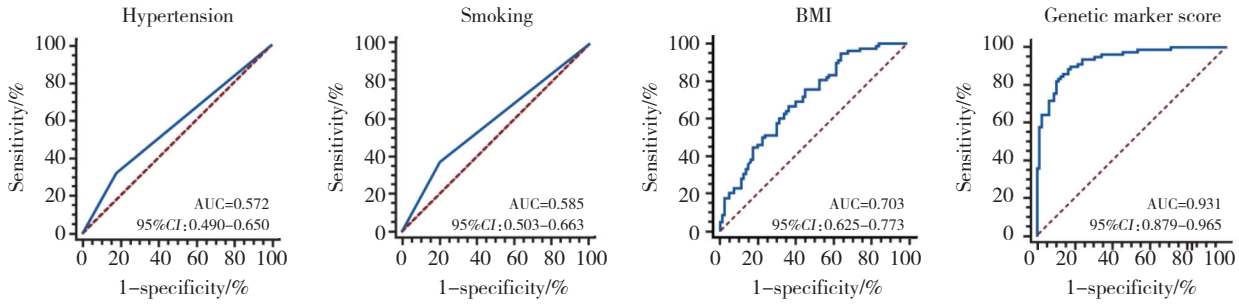


图4　相关变量ROC曲线分析

Fig.4　ROC curve analysis of related variables

3　讨论

OA是最常见的退行性关节疾病，多数半月板撕裂患者会发生OA或其他关节软骨退行性疾病，而APM术后患者OA发病率更高[8,12]。本研究针对APM术后OA的表观遗传机制研究空白，通过微阵列、实时定量PCR及WB发现*COL1A1*、*COL3A1*、*HLA-DRA*和*PXDN*在OA患者血浆中呈高表达。基于此构建的基因标志物评分模型可用于评估APM术后OA发生风险，有助于早期识别高危人群并实施干预。

本研究通过血浆mRNA微阵列数据发现了171个差异表达基因与OA相关，功能富集分析显示这些基因主要富集在炎症反应调节、含胶原蛋白的细胞外基质、NF-κB结合、TGF-β信号、类风湿关节炎、库欣综合征、FoxO信号通路、补体和凝血级联及OA软骨细胞肥大等信号通路。这些信号通路大多参与OA发病机制，并发挥重要作用[13-15]。炎症反应通过活性氧介导的氧化应激直接损伤软骨组织；细胞外基质降解伴随蛋白聚糖与胶原流失，削弱其机械支撑功能；NF-κB通路作为OA进程的核心调控因素，其激活可促进炎症、凋亡及细胞衰老等反应，是导致软骨破坏的关键驱动机制[8,16-17]。PPI网络分析从171个基因中获得7个OA相关基因，实时定量PCR验证发现，*COL1A1*、*COL3A1*、*HLA-DRA*和*PXDN*是OA相关枢纽基因。ELISA分析证实COL1A1、COL3A1、HLA-DRA和PXDN在OA患者血浆中表达增加。提示COL1A1、COL3A1、HLA-DRA和PXDN可能是APM术后OA的潜在发病机制。

COL1A1和COL3A1均为胶原蛋白家族成员，是骨骼的主要成分。关节软骨中胶原–蛋白多糖网络降解破坏结构完整性，引发软骨细胞凋亡，导致关节间隙狭窄、骨面摩擦加剧，从而产生疼痛和活动受限，推动OA发展[18-19]。*COL1A1*编码的Ⅰ型胶原增多可致软骨下骨间隙狭窄，加剧骨骼摩擦；COL3A1则通过与基质金属蛋白酶作用，调控PI3K/AKT、ECM受体及炎症信号通路，共同促进OA发展[20-21]。HLA-DRA主要通过炎症反应和类风湿关节炎参与OA进展[22]。PXDN是一种过氧化物酶，消耗过氧化氢催化多种底物氧化，增强氧化应激，加速软骨细胞端粒缩短和衰老，促进OA发生[23-24]。

本研究基于*COL1A1*、*COL3A1*、*HLA-DRA*和*PXDN*这4个OA相关基因构建基因标志物评分模型，多因素logistic回归显示该评分是APM术后OA发生的独立危险因素。ROC分析表明其预测性能显著优于常规临床变量，AUC达0.931（0.879~0.965），提示其具有更高的灵敏度和特异度，可用于早期识别高危患者并指导针对性干预。本研究存在以下局限：微阵列样本量有限；4个基因在OA中的具体机制尚需体内外实验进一步验证；较长随访期间可能存在混杂因素未完全控制，或导致结果偏倚。

综上所述，基于*COL1A1*、*COL3A1*、*HLA-DRA*和*PXDN*构建的基因标志物评分可有效预测OA风险，有利于协助临床医生识别ADM术后OA高风险患者。

参考文献：

[1] 田杨，赵紫薇. 慢性半月板损伤关节镜手术后阶段性动力链训练的疗效分析[J]. 中国医科大学学报，2025，54（4）：364-368. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.04.014.

[2] 王志利，徐丹凤，李楠，等. 基于超声评分、MRI评分以及血清TGF-β1、Cat D水平构建膝关节骨关节炎进展预测模型[J]. 中国医科大学学报，2025，54（9）：802-807. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.09.007.

[3] BHAN K. Meniscal tears：current understanding，diagnosis，and management[J]. Cureus，2020，12（6）：e8590. DOI：10.7759/cureus.8590.

[4] SIHVONEN R，PAAVOLA M，MALMIVAARA A，et al. Arthroscopic partial meniscectomy for a degenerative Meniscus tear：a 5 year follow-up of the placebo-surgery controlled FIDELITY（Finnish Degenerative Meniscus Lesion Study）trial[J]. Br J Sports Med，2020，54（22）：1332-1339. DOI：10.1136/bjsports-2020-102813.

[5] OZEKI N，SEIL R，KRYCH AJ，et al. Surgical treatment of complex Meniscus tear and disease：state of the art[J]. J ISAKOS，2021，6（1）：35-45. DOI：10.1136/jisakos-2019-000380.

[6] 李振鑫，白小龙，郭欢萱，等. 人工智能用于影像学研究膝骨关节炎进展[J]. 中国介入影像与治疗学，2024，21（10）：632-635. DOI：10.13929/j.issn.1672-8475.2024.10.014.

[7] PRIMORAC D，MOLNAR V，ROD E，et al. Knee osteoarthritis：a review of pathogenesis and state-of-the-art non-operative therapeutic considerations[J]. Genes，2020，11（8）：854. DOI：10.3390/genes11080854.

[8] YAO Q，WU XH，TAO C，et al. Osteoarthritis：pathogenic signaling pathways and therapeutic targets[J]. Signal Transduct Target Ther，2023，8：56. DOI：10.1038/s41392-023-01330-w.

[9] SHAO Y，ZHANG HB，GUAN H，et al. PDZK1 protects against mechanical overload-induced chondrocyte senescence and osteoarthritis by targeting mitochondrial function[J]. Bone Res，2024，12（1）：41. DOI：10.1038/s41413-024-00344-6.

[10] 褚云峰，于红燕，杨琪，等. *Wnt5a*基因在骨关节炎中作用机制的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志，2022，28（10）：1518-1521，1555. DOI：10.3969/j.issn.1006-7108.2022.10.021.

[11] LAMPLOT JD，RAI MF，TOMPKINS WP，et al. Gene expression in meniscal tears at the time of arthroscopic partial meniscectomy predicts the progression of osteoarthritis within 6 years of surgery[J]. Orthop J Sports Med，2020，8（8）：2325967120936275. DOI：10.1177/2325967120936275.

[12] BIAN YX，WANG H，ZHAO XL，et al. Meniscus repair：up-to-date advances in stem cell-based therapy[J]. Stem Cell Res Ther，2022，13（1）：207. DOI：10.1186/s13287-022-02863-7.

[13] NEDUNCHEZHIYAN U，VARUGHESE I，SUN AR，et al. Obesity，inflammation，and immune system in osteoarthritis[J]. Front Immunol，2022，13：907750. DOI：10.3389/fimmu.2022.907750.

[14] OHZONO H，HU YW，NAGIRA K，et al. Targeting FoxO transcription factors with HDAC inhibitors for the treatment of osteoarthritis[J]. Ann Rheum Dis，2023，82（2）：262-271. DOI：10.1136/ard-2021-221269.

[15] JIANG X，ZHONG RZ，DAI WF，et al. Exploring diagnostic biomarkers and comorbid pathogenesis for osteoarthritis and metabolic syndrome via bioinformatics approach[J]. Int J Gen Med，2021，14：6201-6213. DOI：10.2147/IJGM.S325561.

[16] 兰伟斌，阙武堂，谢建鸿，等. 大黄素通过抑制NF-κB信号通路改善骨关节炎的软骨降解分析[J]. 中国免疫学杂志，2023，39（2）：308-312.

[17] 郭文帆，杨学钰，郑雪君，等. 茶黄素调节AMPK/SIRT1/NF-κB信号通路对膝骨关节炎大鼠的治疗作用[J]. 河北医学，2023，29（1）：42-49. DOI：10.3969/j.issn.1006-6233.2023.01.008.

[18] 夏珊，杨艳，曹旭，等. 成骨不全*COL1A1*基因无义突变一例报告[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志，2022，15（5）：523-528. DOI：10.3969/j.issn.1674-2591.2022.05.013.

[19] ZHU ZQ，ZHONG L，LI RH，et al. Study of osteoarthritis-related hub genes based on bioinformatics analysis[J]. BioMed Res Int，2020，2020：2379280. DOI：10.1155/2020/2379280.

[20] LI SS，WANG HT，ZHANG Y，et al. COL3A1 and MMP9 serve as potential diagnostic biomarkers of osteoarthritis and are associated with immune cell infiltration[J]. Front Genet，2021，12：721258. DOI：10.3389/fgene.2021.721258.

[21] 赵连兴，杜欣瑞，刘凯，等. WGCNA分析筛选膝骨关节炎自噬相关基因[J]. 中国骨质疏松杂志，2024，30（4）：517-524. DOI：10.3969/j.issn.1006-7108.2024.04.009.

[22] ZHENG ML，LI Z，FENG YF，et al. CD14 and CSF1R as developmental molecular targets for the induction of osteoarthritis[J]. Int J Clin Exp Pathol，2023，16（8）：184-198.

[23] LI C，LIU ZY，XU Q，et al. PXDN reduces autophagic flux in insulin-resistant cardiomyocytes via modulating FoxO1[J]. Cell Death Dis，2021，12（5）：418. DOI：10.1038/s41419-021-03699-4.

[24] 吴傲，于鹏，滕加文，等. 骨关节炎的氧化应激相关基因和免疫浸润分析[J]. 中国组织工程研究，2025，29（2）：302-311. DOI：10.12307/2025.245.

（编辑　王又冬）