

血清 14-3-3 η 、趋化细胞因子 CCL20 水平 与膝关节炎的关系研究

薄向宇,张雪,宋景东,李吉娜,叶荫

(兴安盟人民医院,内蒙古 兴安盟 137400)

摘要 目的:分析血清 14-3-3 η 、趋化细胞因子 CCL20(chemokine CCL20,CCL20)水平与膝关节炎(knee osteoarthritis,KOA)的关系。方法:选取 2021 年 3 月至 2024 年 8 月收治的 KOA 患者(KOA 组)、无软骨损伤的膝关节周围韧带或半月板损伤患者(疾病对照组),以及同期在医院体检健康者(健康对照组)为研究对象。采用 ELISA 法检测受试者血清 14-3-3 η 、CCL20 水平。比较 3 组受试者及 KOA 组不同 Kellgren-Lawrence 分级受试者血清 14-3-3 η 、CCL20 水平的差异;采用 Spearman 法分析 KOA 组血清 14-3-3 η 、CCL20 水平与 Kellgren-Lawrence 分级的相关性;基于疾病对照组和 KOA 组受试者的数据,采用多因素 Logistic 回归模型分析血清 14-3-3 η 、CCL20 水平与 KOA 发病的关系,并采用受试者操作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析血清 14-3-3 η 、CCL20 水平对 KOA 的诊断价值。结果:①分组结果。KOA 组最初纳入 164 例,失访和主动退出 12 例,最终纳入 152 例;疾病对照组纳入 166 例;健康对照组纳入 154 例。疾病对照组和 KOA 组的血清 14-3-3 η 、CCL20 水平均高于健康对照组($P=0.003$, $P=0.000$; $P=0.000$, $P=0.000$);KOA 组血清 14-3-3 η 、CCL20 水平均高于疾病对照组($P=0.000$, $P=0.000$)。②血清 14-3-3 η 、CCL20 水平与 Kellgren-Lawrence 分级关系的分析结果。Kellgren-Lawrence III、IV 级 KOA 患者的血清 14-3-3 η 、CCL20 水平均高于 II 级患者($P=0.000$, $P=0.000$; $P=0.000$, $P=0.000$);IV 级患者的血清 14-3-3 η 、CCL20 水平均高于 III 级患者($P=0.011$, $P=0.011$)。血清 14-3-3 η 、CCL20 水平均与 Kellgren-Lawrence 分级呈中度正相关($r_s=0.511$, $P=0.000$; $r_s=0.553$, $P=0.000$)。③血清 14-3-3 η 、CCL20 水平与 KOA 发病关系的多因素 Logistic 回归分析结果。血清 14-3-3 η 、CCL20 水平升高均为 KOA 发病的独立危险因素[$\beta=0.743$, $P=0.027$, $OR=2.103(1.089,4.063)$]; $\beta=0.886$, $P=0.002$, $OR=2.426(1.382,4.258)$]。④血清 14-3-3 η 、CCL20 水平诊断 KOA 价值的 ROC 曲线分析结果。血清 14-3-3 η 、CCL20 水平单独及二者联合均对 KOA 具有一定诊断价值,对应曲线下面积分别为 0.808、0.805、0.894,二者联合诊断的曲线下面积大于二者单独检测($Z=4.505$, $P=0.000$; $Z=4.730$, $P=0.000$)。结论:血清 14-3-3 η 、CCL20 水平升高与 KOA 的发生、发展密切相关,二者不仅可作为评估 KOA 发病风险的生物学指标,其表达水平还能反映 KOA 患者的病情严重程度。

关键词 骨关节炎;膝;趋化细胞因子 CCL20;14-3-3 蛋白质;生物标志物;诊断

Study on the relationship of serum 14-3-3 η and chemokine CCL20 levels with knee osteoarthritis

BO Xiangyu, ZHANG Xue, SONG Jingdong, LI Jina, YE Yin

Xing'an League People's Hospital, Xing'an League 137400, Inner Mongolia, China

ABSTRACT **Objective:** To investigate the relationship of serum 14-3-3 η and chemokine CCL20(CCL20) levels with knee osteoarthritis (KOA). **Methods:** The patients with KOA (KOA group), and patients with ligament or meniscus injuries around the knee joint without cartilage damage (disease control group) recruited from March 2021 to August 2024, as well as the healthy individuals undergoing routine physical examinations during the same period at the hospital (healthy control group) were selected as the study subjects. The serum 14-3-3 η and CCL20 levels in the subjects were detected by ELISA. The differences in serum 14-3-3 η and CCL20 levels were compared among the three groups, as well as among subjects with different Kellgren-Lawrence (K-L) grades in the KOA group. The correlation of serum 14-3-3 η and CCL20 levels with K-L grades in the KOA group was evaluated by Spearman correlation analysis. Based on data from the disease control group and the KOA group, the association of serum 14-3-3 η and CCL20 levels with the onset of KOA was assessed by using multivariate logistic regression analysis, and the diagnostic value of these biomarkers for KOA was analyzed by using the receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results:** ① Grouping results. One hundred and sixty-six subjects were included in the disease control group, and 154 ones in the healthy control group. One hundred and sixty-four subjects were included in the KOA group initially. After excluding 12 cases due to losing to follow-up or withdrew voluntarily, 152 ones were finally included in the KOA group. The serum 14-3-3 η and CCL20 levels

were higher in both disease control group and KOA group compared to healthy control group ($P = 0.003, P = 0.000; P = 0.000, P = 0.000$). Furthermore, the serum levels of both biomarkers were higher in KOA group compared to disease control group ($P = 0.000, P = 0.000$). ② Analysis results of the relationship between the serum levels of 14-3-3 η and CCL20 and K-L grades. KOA patients with K-L grade III or IV exhibited significantly higher serum 14-3-3 η and CCL20 levels than those with grade II ($P = 0.000, P = 0.000; P = 0.000, P = 0.000$). Furthermore, the ones with grade IV had significantly higher levels of both biomarkers than those with grade III ($P = 0.011, P = 0.011$). The serum 14-3-3 η and CCL20 levels were both moderately positively correlated with K-L grade ($r_s = 0.511, P = 0.000; r_s = 0.553, P = 0.000$). ③ Results of multivariate logistic regression analysis on the relationship between serum 14-3-3 η and CCL20 levels and the onset of KOA. Elevated serum 14-3-3 η and CCL20 levels were both independent risk factors for the onset of KOA ($\beta = 0.743, P = 0.027, OR = 2.103(1.089, 4.063); \beta = 0.886, P = 0.002, OR = 2.426(1.382, 4.258)$). ④ Analysis results of ROC curves for the diagnostic value of serum 14-3-3 η and CCL20 levels in KOA. The serum 14-3-3 η level, serum CCL20 level, and their combination had certain diagnostic value for KOA, with the corresponding areas under the curve (AUC) of 0.808, 0.805, and 0.894, respectively. The AUC of the combination in diagnostic performance was significantly greater than that of either biomarker alone ($Z = 4.505, P = 0.000; Z = 4.730, P = 0.000$). **Conclusion:** Elevated serum 14-3-3 η and CCL20 levels are closely associated with the occurrence and development of KOA. The two biomarkers not only serve as biological indicators for assessing the risk of KOA onset, but their expression levels can also reflect the severity of the disease in KOA patients.

Keywords osteoarthritis, knee; chemokine CCL20; 14-3-3 proteins; biomarkers; diagnosis

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种慢性骨关节疾病,也是导致中老年人群膝关节疼痛、残疾的主要原因之一^[1-3]。随着人口老龄化的加剧,我国 KOA 的发病率逐年攀升。KOA 的早期症状相对轻微,且与膝关节滑膜炎的症状相似,易发生误诊而错过最佳治疗时机,继而导致病情持续进展^[4-5]。因此,早期诊断对改善 KOA 预后具有重要意义。

14-3-3 η 是 14-3-3 蛋白家族中的一个亚型,趋化细胞因子 CCL20 (chemokine CCL20, CCL20) 也被称为巨噬细胞炎性蛋白 3 α ,二者在骨关节炎患者体内表达水平均升高^[6-7]。这提示二者可能是 KOA 的潜在生物标志物。但目前暂无关于二者能否作为诊断 KOA 的生物标志物的相关临床研究。在此背景下,本研究旨在分析血清 14-3-3 η 、CCL20 水平与 KOA 的关系,以期为 KOA 的诊治提供参考。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取 2021 年 3 月至 2024 年 8 月在兴安盟人民医院就诊的 KOA 患者 (KOA 组)、无软骨损伤的膝关节周围韧带或半月板损伤患者 (疾病对照组),以及同期在本院体检健康者 (健康对照组) 为研究对象。试验方案经兴安盟人民医院医学伦理委员会审查通过,伦理批件号:研伦审 (简) [2021-020-01]。

1.2 纳入标准

KOA 组: ①符合《骨关节炎诊疗指南 (2018 年版)》中 KOA 的诊断标准^[8]; ②Kellgren-Lawrence 分

级 II ~ IV 级^[9]; ③同意参与本研究,签署知情同意书。

疾病对照组: ①膝关节周围韧带或半月板损伤,且经关节镜检查证实不合并关节软骨损伤; ②年龄 ≥ 50 岁; ③同意参与本研究,签署知情同意书。

健康对照组: ①在本院体检健康,无膝关节创伤及骨关节炎、类风湿关节炎等骨关节病变; ②年龄 ≥ 50 岁; ③同意参与本研究,签署知情同意书。

1.3 排除标准

①合并传染性疾病者; ②合并免疫系统疾病或恶性肿瘤者; ③合并肝肾功能异常者。

1.4 退出标准

①主动退出试验者; ②未完成全部研究流程者; ③出现严重不良事件,经研究者判断不宜继续参与研究者。

2 方法

2.1 血清 14-3-3 η 、CCL20 水平检测

血液采集由经过统一培训的医师团队负责。采集受试者入组当天空腹静脉血 6 mL,在室温条件下静置 30 min 后,以 $1\ 000 \times g$ 离心 15 min。收集上清液后,为去除可能残留的细胞或杂质,将上清液再次以相同条件复离心,取上清液进行后续检测。采用 ELISA 法检测血清 14-3-3 η 、CCL20 水平,试剂盒分别购自华美生物工程有限公司 (货号: CSB-EL026289HU)、艾博抗 (上海) 贸易有限公司 (货号: ab269562)。

2.2 数据统计

采用 SPSS28.0、MedCalc 软件处理数据。3 组受

试者性别的组间总体比较采用 χ^2 检验; 年龄、体质量指数及血清 14-3-3 η 、CCL20 水平的组间总体比较均采用单因素方差分析。采用单因素方差分析和 q 检验, 分析 KOA 组不同 Kellgren-Lawrence 分级受试者血清 14-3-3 η 、CCL20 水平的差异; 采用 Spearman 法分析 KOA 组血清 14-3-3 η 、CCL20 水平与 Kellgren-Lawrence 分级的相关性。基于疾病对照组和 KOA 组受试者的数据, 采用多因素 Logistic 回归模型分析血清 14-3-3 η 、CCL20 水平与 KOA 发病的关系; 采用受试者操作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 14-3-3 η 、CCL20 水平对 KOA 的诊断价值, 并采用 Delong 检验比较曲线下面积。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 分组结果

KOA 组最初纳入 164 例, 失访和主动退出 12 例, 最终纳入 152 例; 疾病对照组纳入 166 例; 健康对照

组纳入 154 例。3 组受试者的年龄、性别及体质量指数总体比较, 组间差异均无统计学意义。疾病对照组和 KOA 组的血清 14-3-3 η 、CCL20 水平均高于健康对照组 ($P = 0.003, P = 0.000; P = 0.000, P = 0.000$); KOA 组血清 14-3-3 η 、CCL20 水平均高于疾病对照组 ($P = 0.000, P = 0.000$)。见表 1。

3.2 血清 14-3-3 η 、CCL20 水平与 Kellgren-Lawrence 分级关系的分析结果

Kellgren-Lawrence III、IV 级 KOA 患者的血清 14-3-3 η 、CCL20 水平均高于 II 级患者 ($P = 0.000, P = 0.000; P = 0.000, P = 0.000$); IV 级患者的血清 14-3-3 η 、CCL20 水平均高于 III 级患者 ($P = 0.011, P = 0.011$)。Spearman 相关分析结果显示, 血清 14-3-3 η 、CCL20 水平均与 Kellgren-Lawrence 分级呈中度正相关 ($r_s = 0.511, P = 0.000; r_s = 0.553, P = 0.000$)。见表 2、图 1。

表 1 3 组受试者的基线资料和血清指标

组别	样本量/例	年龄/ ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别/例		体质量指数/ ($\bar{x} \pm s$, $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	血清 14-3-3 η 水平/ ($\bar{x} \pm s$, $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	血清 CCL20 ¹⁾ 水平/ ($\bar{x} \pm s$, $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
			男	女			
健康对照组	154	57.97 \pm 5.75	64	90	22.45 \pm 3.52	0.75 \pm 0.10	43.21 \pm 10.79
疾病对照组	166	57.86 \pm 5.74	70	96	22.56 \pm 3.36	0.84 \pm 0.26	56.89 \pm 14.35
KOA ²⁾ 组	152	58.23 \pm 6.01	60	92	22.43 \pm 3.32	1.18 \pm 0.31	78.05 \pm 20.07
检验统计量		$F = 0.167$	$\chi^2 = 5.006$		$F = 0.068$	$F = 136.140$	$F = 196.300$
P 值		0.847	0.082		0.934	0.000	0.000

注: 1) 趋化细胞因子 CCL20; 2) 膝骨关节炎。

表 2 不同 Kellgren-Lawrence 分级膝骨关节炎患者的血清 14-3-3 η 、CCL20 水平

Kellgren-Lawrence 分级	样本量/例	血清 14-3-3 η 水平/ ($\bar{x} \pm s$, $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	血清 CCL20 ¹⁾ 水平/ ($\bar{x} \pm s$, $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
II 级	52	0.91 \pm 0.28	60.65 \pm 20.05
III 级	57	1.24 \pm 0.32	81.99 \pm 20.09
IV 级	43	1.43 \pm 0.37	93.81 \pm 20.12
F 值		32.159	33.848
P 值		0.000	0.000

注: 1) 趋化细胞因子 CCL20。

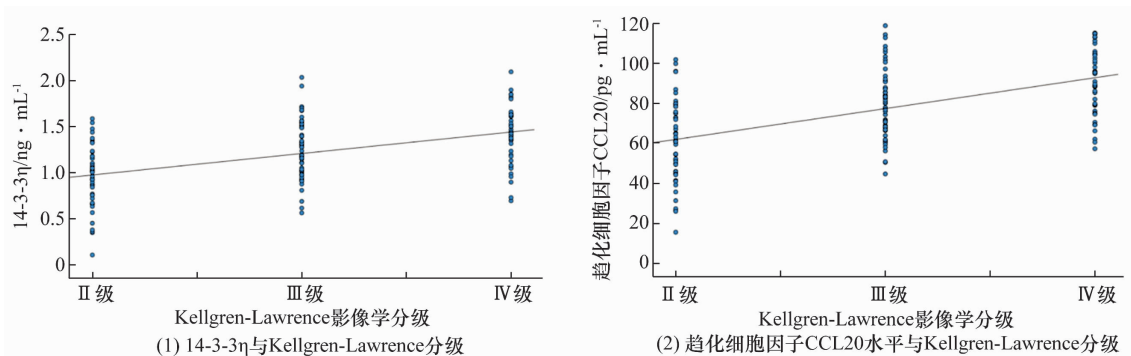


图 1 血清 14-3-3 η 、趋化细胞因子 CCL20 水平与 Kellgren-Lawrence 分级的相关性分析结果

3.3 血清 14-3-3 η 、CCL20 水平与 KOA 发病关系的多因素 Logistic 回归分析结果

血清 14-3-3 η 、CCL20 水平升高均为 KOA 发病的独立危险因素(表 3)。

3.4 血清 14-3-3 η 、CCL20 水平诊断 KOA 价值的 ROC 曲线分析结果

血清 14-3-3 η 、CCL20 水平单独及二者联合均对 KOA 具有一定诊断价值,二者联合诊断的曲线下面积大于二者单独检测 ($Z = 4.505, P = 0.000; Z = 4.730, P = 0.000$)。见表 4、图 2。

4 讨论

KOA 是一种以关节软骨退变、破坏及骨质增生为特征的慢性关节病,临床主要表现为膝关节疼痛、晨僵等,影响患者生活质量^[10-12]。目前,KOA 的诊断主要依赖于 X 线片和 MRI 检查,然而这两种方法在 KOA 的早期诊断方面均存在一定的局限性^[13-14]。KOA 早期症状轻微,甚至存在部分无症状患者,若未及时干预,会延误最佳治疗时机,导致病情持续进展,

影响预后^[15]。

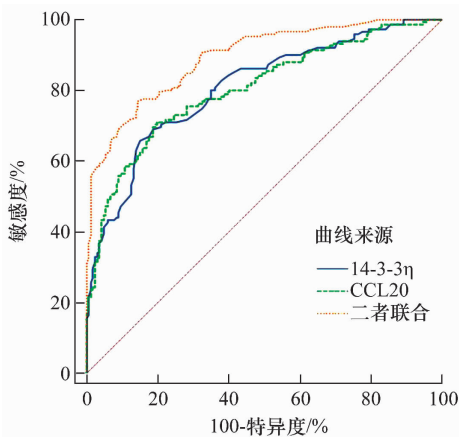
14-3-3 η 作为一种新型连接因子或衔接蛋白,在细胞信号传导、细胞周期调控、凋亡和应激反应等生物学过程中发挥重要作用^[16]。研究报道,14-3-3 η 可通过上调锌指转录因子的表达来调节关节侵袭体形成与活性;其与转录抑制因子及锌指转录因子形成的生物轴,可促进类风湿关节炎患者体内侵袭性细胞外基质表型降解,进而加重关节损伤^[17]。Hu 等^[18] 研究发现,14-3-3 η 在类风湿关节炎患者体内表达水平升高,可作为该病的潜在诊断标志物,提示其表达上调可能参与类风湿关节炎的发生发展过程。本研究结果表明,与健康对照组相比,疾病对照组、KOA 组血清 14-3-3 η 水平均升高,且 KOA 组高于疾病对照组。已有研究证实,14-3-3 η 表达上调可通过加剧促炎性细胞因子释放参与炎症反应^[19],而 KOA 的发生发展与全身炎症反应密切相关^[20]。这提示,14-3-3 η 可能通过参与炎症反应、促进关节破坏相关因子释放,参与 KOA 的发生发展。

表 3 血清 14-3-3 η 、趋化细胞因子 CCL20 水平与膝骨关节炎发病关系的多因素 Logistic 回归分析结果

因素	β 值	P 值	OR 值(95% CI)
14-3-3 η	0.743	0.027	2.103 (1.089, 4.063)
趋化细胞因子 CCL20	0.886	0.002	2.426 (1.382, 4.258)

表 4 血清 14-3-3 η 、趋化细胞因子 CCL20 水平诊断膝骨关节炎价值的操作者特征曲线分析结果

指标	曲线下面积	敏感度/%	特异度/%	约登指数	诊断界值
14-3-3 η 蛋白	0.808 (0.761, 0.850)	65.79	84.94	0.507	1.07 ng · mL ⁻¹
趋化细胞因子 CCL20	0.805 (0.757, 0.847)	71.05	80.02	0.512	65.73 pg · mL ⁻¹
二者联合	0.894 (0.854, 0.925)	76.97	85.54	0.625	



CCL20 为趋化细胞因子 CCL20。

图 2 血清 14-3-3 η 、趋化细胞因子 CCL20 水平诊断膝骨关节炎价值的操作者特征曲线

CCL20 是一种小分子量的细胞因子,属于 CC 趋化因子家族,在免疫调节、抗菌过程中发挥重要作

用^[21]。研究证实,CCL20 与多种疾病的发生发展密切相关。在乳腺癌中,CCL20 表达显著上调,可作为 CC 趋化因子受体的配体,增强趋化反应,导致辅助性 T 细胞 17 和调节性 T 细胞向炎症部位聚集,促进肿瘤生长^[22]。在类风湿关节炎中,CCL20 的表达水平同样升高,导致免疫细胞异常迁移和活化,加剧局部炎症反应和关节组织损伤;其表达水平与疾病的进展相关,可作为监测类风湿关节炎活动性的生物学指标^[23]。本研究结果表明,与健康对照组相比,疾病对照组、KOA 组血清 CCL20 水平均升高,且 KOA 组高于疾病对照组。其机制可能为:CCL20 及其受体可参与调控 KOA 患者关节软骨细胞凋亡,同时影响成骨细胞与破骨细胞的分化平衡^[24]。本研究结果还显示,KOA 患者血清 CCL20 水平与 Kellgren-Lawrence 分级呈中度正相关。这提示 CCL20 可能是 KOA 的潜在

临床辅助诊断指标。

多因素 Logistic 回归分析结果表明,血清 14-3-3 η 、CCL20 水平升高均为 KOA 发病的独立危险因素。ROC 曲线分析进一步表明,血清 14-3-3 η 、CCL20 水平均对 KOA 具有较高的诊断价值,而且二者联合诊断的曲线下面积、敏感度、特异度较单项指标均有所提升,表明联合诊断能够有效减少漏诊、误诊,具有更高的临床实用价值。

本研究的结果提示,血清 14-3-3 η 、CCL20 水平升高与 KOA 的发生、发展密切相关,二者不仅可作为评估 KOA 发病风险的生物学指标,其表达水平还能反映 KOA 患者的病情严重程度。但本研究也存在一些不足之处:受资金、地域等限制,受试者均来自于同一地域,且未进行样本量估算,同时也未能明确 14-3-3 η 、CCL20 在 KOA 发生、发展中的具体机制。后续将针对上述问题,进一步完善相关研究,为其临床转化应用提供更充分的依据。

参考文献

- [1] CONGER A, GILILLAND J, ANDERSON L, et al. Genicular nerve radiofrequency ablation for the treatment of painful knee osteoarthritis: current evidence and future directions[J]. Pain Med, 2021, 22(Suppl 1): S20 - S23.
- [2] 潘毅博, 李勇, 覃肯, 等. 绝经后骨质疏松症与膝骨关节炎共病的机制及补肾调髓类中药干预机制的研究进展[J]. 中医正骨, 2025, 37(8): 24 - 29.
- [3] 连亚伟, 杨德磊, 汪银枝, 等. 基于经筋理论探讨膝骨关节炎的病机及针刀镜治疗膝骨关节炎的机理[J]. 中医正骨, 2025, 37(5): 67 - 69.
- [4] 王鹏, 焦莹. 滑膜炎片联合尼美舒利治疗对膝关节滑膜炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(8): 2089 - 2093.
- [5] 孙丽娜, 宋影梅, 张平洋. 25(OH)D 联合超声特征评估 KOA 严重程度及预后的价值[J]. 中国实验诊断学, 2025, 29(9): 1046 - 1051.
- [6] 周涛, 许超平, 肖颖, 等. 类风湿关节炎患者血清 14-3-3 η 蛋白及其 mRNA 表达水平与关节损伤的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(9): 1119 - 1123.
- [7] 何俊锋, 白冷媚. 骨关节炎患者血清 CCL20 和 CCR6 水平及临床意义[J]. 热带医学杂志, 2023, 23(4): 545 - 549.
- [8] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705 - 715.
- [9] 胡永成, 马信龙, 马英. 骨科疾病的分类与分型标准[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 416.
- [10] CHANG Y W, TZENG I S, LEE K C, et al. Functional outcomes and physical performance of knee osteoarthritis patients after ultrasound-guided genicular nerve radiofrequency ablation[J]. Pain Med, 2022, 23(2): 352 - 361.
- [11] 林有志, 王宸, 齐宝军, 等. 膝骨关节炎患者血清 miR-186、miR-107 表达及其临床意义[J]. 临床医学, 2025, 45(9): 45 - 49.
- [12] 黄志刚, 张武坤. 草乌甲素片联合塞来昔布胶囊对 KOA 患者疼痛程度及关节功能的影响[J]. 中国医学创新, 2025, 22(24): 63 - 66.
- [13] LEUNG K, ZHANG B, TAN J, et al. Prediction of total knee replacement and diagnosis of osteoarthritis by using deep learning on knee radiographs: data from the osteoarthritis initiative[J]. Radiology, 2020, 296(3): 584 - 593.
- [14] 陈志伟, 石关桐, 胡红艳, 等. 血清 COMP 和 MMP-13 在膝骨关节炎早期诊断中的应用研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(7): 23 - 25.
- [15] SAMANI A, ANDERSEN R E, ARENDT-NIELSEN L, et al. Discrimination of knee osteoarthritis patients from asymptomatic individuals based on pain sensitivity and knee vibroarthrographic recordings [J]. Physiol Meas, 2020, 41(5): 055002.
- [16] EISA A, DEY S, IGNATIOUS A, et al. The protein YWHAE (14-3-3 epsilon) in spermatozoa is essential for male fertility[J]. Andrology, 2021, 9(1): 312 - 328.
- [17] KADIRI M, CHARBONNEAU M, LALANNE C, et al. 14-3-3 η Promotes invadosome formation via the foxo3-snail axis in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1): 123.
- [18] HU T, LIU Y, TAN L, et al. Value of serum collagen triple helix repeat containing-1 (CTHRC1) and 14-3-3 η protein compared to anti-CCP antibodies and anti-MCV antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis [J]. Br J Biomed Sci, 2021, 78(2): 67 - 71.
- [19] 何睿妍, 张宁. 血清 14-3-3 η 蛋白在类风湿关节炎及骨关节炎患者血清的表达及临床意义[J]. 解剖科学进展, 2018, 24(1): 84 - 87.
- [20] HAMED SHAHRAKI S, MOLUDI J, FATEH H L, et al. Dietary acid load and the odds of knee osteoarthritis: a case-control study[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 13510.
- [21] WANG L, HONG X, DU H. Association between serum chemokine ligand 20 levels and disease activity and Th1/Th2/Th17-related cytokine levels in rheumatoid arthritis [J]. J Interferon Cytokine Res, 2023, 43(11): 512 - 517.

(下转第 72 页)

- 生机制及其在缺血性脑卒中病理过程中的作用研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2024, 32(1): 129-133.
- [44] 陈梓润, 朱骏哲, 钱景康, 等. 阿尔茨海默病与神经炎症: TNF- α 的调控作用[J]. 中国细胞生物学学报, 2023, 45(7): 1127-1133.
- [45] MARTINEZ-CANTON M, GALVAN-ALVAREZ V, MARTIN-RINCON M, et al. Unlocking peak performance: The role of Nrf2 in enhancing exercise outcomes and training adaptation in humans[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 224: 168-181.
- [46] 苏培渊, 杨清, 付兵, 等. miR-30a 通过靶向调控 Beclin-1、ATG5 影响食管癌细胞自噬及增殖过程[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(24): 3013-3019.
- [47] 路艳, 朴宗方, 李建玲, 等. 舒芬太尼通过上调 microRNA-145 促进自噬和改善缺血再灌注诱导的急性肾损伤[J]. 中南大学学报(医学版), 2022, 47(10): 1315-1323.
- [48] LIANG T, QI C, LAI Y, et al. HDAC6-mediated α -tubulin deacetylation suppresses autophagy and enhances motility of podocytes in diabetic nephropathy[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(19): 11558-11572.
- [49] KAO W C, CHEN J C, LIU P C, et al. The role of autophagy in osteoarthritic cartilage[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(10): 1452.
- [50] CHEN J, LIU Z, SUN H, et al. MiR-203a-3p attenuates apoptosis and pyroptosis of chondrocytes by regulating the MYD88/NF- κ B pathway to alleviate osteoarthritis progression[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(23): 14457-14472.
- [51] JIANG Y, QIANG Z, LIU Y, et al. Diverse functions of NLRP3 inflammasome in PANoptosis and diseases[J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 389.
- [52] ANSARI M Y, AHMAD N, HAQ QI T M. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: role of polyphenols[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110452.
- [53] LIU Y, ZHANG Z, FANG Y, et al. Ferroptosis in osteoarthritis: current understanding[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 8471-8486.
- [54] SHENG W, LIAO S, WANG D, et al. The role of ferroptosis in osteoarthritis: progress and prospects[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 733: 150683.
- [55] KUANG S, SHENG W, MENG J, et al. Pyroptosis-related crosstalk in osteoarthritis: macrophages, fibroblast-like synoviocytes and chondrocytes[J]. *J Orthop Translat*, 2024, 47: 223-234.
- [56] LIANG J J, FRASER I D C, BRYANT C E. Lipid regulation of NLRP3 inflammasome activity through organelle stress[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(9): 807-823.
- [57] LUO P, GAO F, NIU D, et al. The role of autophagy in chondrocyte metabolism and osteoarthritis: a comprehensive research review[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 5171602.
- [58] LV X, ZHAO T, DAI Y, et al. New insights into the interplay between autophagy and cartilage degeneration in osteoarthritis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 1089668.
- [59] TONG L, YU H, HUANG X, et al. Current understanding of osteoarthritis pathogenesis and relevant new approaches[J]. *Bone Res*, 2022, 10(1): 60.
- [60] WANG W, MA Z, FENG X, et al. TfR1 mediated iron metabolism dysfunction as a potential therapeutic target for osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2024, 26(1): 71.
- [61] LIU Y, SONG C, GAO S, et al. Chondrocyte ferritinophagy as a molecular mechanism of arthritis—a narrative review[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2025, 83(1): 1021-1033.
- [62] XIONG C, LING H, HAO Q, et al. Cuproptosis: p53-regulated metabolic cell death? [J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(4): 876-884.
- [63] SHI W, ZHOU Q, LU L, et al. Copper induced cytosolic escape of mitochondrial DNA and activation of cGAS-STING-NLRP3 pathway-dependent pyroptosis in C8-D1A cells[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 285: 117085.
- [64] YU Q, XIAO Y, GUAN M, et al. Copper metabolism in osteoarthritis and its relation to oxidative stress and ferroptosis in chondrocytes[J]. *Front Mol Biosci*, 2024, 11: 1472492.
- [65] XUE Q, KANG R, KLIONSKY D J, et al. Copper metabolism in cell death and autophagy[J]. *Autophagy*, 2023, 19(8): 2175-2195.

(收稿日期: 2026-01-05 本文编辑: 杨雅)

(上接第 39 页)

- [22] ZHAI H, ZHANG N, MO D, et al. CCL20 is a potential therapeutic target associated with immune infiltration in breast cancer[J]. *J Int Med Res*, 2023, 51(8): 3000605231171762.
- [23] 贾筠, 杜望磊, 肖广智, 等. 类风湿关节炎血清趋化因子 RNAKL 及 25-羟维生素 D 水平与疾病进展的相关性分析[J]. 河北医学, 2022, 28(11): 1826-1831.
- [24] ZHANG Y, LIU D, VITHRAN D T A, et al. CC chemokines and receptors in osteoarthritis: new insights and potential targets[J]. *Arthritis Res Ther*, 2023, 25(1): 113.

(收稿日期: 2025-05-16 本文编辑: 李晓乐)