

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.09.015

论著·临床

血清 PDGF、FGF-2 水平与膝骨关节炎病情严重程度的相关性

梁治权 孟庆才 李祥生 邓迎杰 刘鹏程

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2020D01C143)

作者单位: 830000 新疆医科大学第四附属医院骨二科

通信作者: 孟庆才, E-mail: mguo556623@163.com



【摘要】 目的 探讨血清血小板衍生生长因子(PDGF)、成纤维细胞生长因子 2(FGF-2)水平与膝骨关节炎患者病情严重程度的相关性。方法 选取 2020 年 7 月—2023 年 1 月新疆医科大学第四附属医院骨二科诊治膝骨关节炎患者 105 例作为关节炎组,依据严重程度分为轻中度亚组 62 例和重度亚组 43 例;同时纳入健康体检者 102 例作为健康对照组。采用 PCR 法检测 PDGF 基因 rs974819 位点、FGF-2 基因 rs2922979 位点多态性并进行测序鉴定;采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清 PDGF 水平,酶联免疫吸附法检测血清 FGF-2 水平;多因素 Logistic 回归分析影响膝骨关节炎患者病情严重程度的因素。结果 健康对照组和关节炎组 PDGF 基因 rs974819 位点、FGF-2 基因 rs2922979 位点上均检出 GG 型、GC 型、CC 型 3 种基因型,关节炎组携带 CC 型基因型及 C 等位基因占比显著高于健康对照组(PDGF: $\chi^2/P = 41.726 / <0.001$, $54.382 / <0.001$; FGF-2: $\chi^2/P = 65.987 / <0.001$, $88.988 / <0.001$), C 等位基因可能是膝骨关节炎的易感基因。关节炎组血清 PDGF、FGF-2 水平低于健康对照组($t/P = 11.715 / <0.001$, $22.079 / <0.001$)。重度亚组血清 PDGF、FGF-2 水平低于轻中度亚组($t/P = 6.525 / <0.001$, $8.304 / <0.001$), IL-17、TNF- α 水平高于轻中度亚组($t/P = 6.032 / <0.001$, $8.952 / <0.001$)。血清 PDGF、FGF-2 高是膝骨关节炎患者病情进展为重度的保护因素[OR(95% CI) = 0.849(0.753 ~ 0.957), 0.834(0.747 ~ 0.931)]。结论 随膝骨关节炎患者疾病严重程度增加,血清 PDGF、FGF-2 水平降低,PDGF 基因 rs974819 位点、FGF-2 基因 rs2922979 位点的 C 等位基因可能是膝骨关节炎的易感基因。

【关键词】 膝骨关节炎;血小板衍生生长因子;成纤维细胞生长因子 2;病情程度

【中图分类号】 R684.3 **【文献标识码】** A

The correlation between serum levels of PDGF and FGF-2 and the severity of knee osteoarthritis Liang Zhiqian, Meng Qingcai, Li Xiangsheng, Deng Yingjie, Liu Pengcheng. The Second Department of Orthopedics, Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang Province, Urumqi 830000, China

Corresponding author: Meng Qingcai, E-mail: mguo556623@163.com

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang (2020D01C143)

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum levels of platelet derived growth factor (PDGF) and fibroblast growth factor 2 (FGF-2) and the severity of knee osteoarthritis in patients. Methods One hundred and five patients with knee osteoarthritis diagnosed and treated by the Second Department of Orthopedics at Xinjiang Uygur Autonomous Region Traditional Chinese Medicine Hospital from July 2020 to January 2023 were selected as the arthritis group. They were divided into mild to moderate subgroups of 62 cases and severe subgroups of 43 cases based on their severity; 102 health examinees were included as a healthy control group. PCR was used to detect the polymorphism of PDGF gene rs974819 and FGF-2 gene rs2922979, and sequencing was performed for identification; Double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum PDGF levels, and enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum FGF-2 levels; Multiple logistic regression analysis of factors affecting the severity of knee osteoarthritis in patients. Results The GG genotype, GC genotype, and CC genotype were detected at rs974819 of the PDGF gene and rs2922979 of the FGF-2 gene in both the healthy control group and the arthritis group. The proportion of CC genotype and C allele carried by the arthritis group was significantly higher than that of the healthy control group (PDGF: $\chi^2/P = 41.726 / <0.001$, $54.382 / <0.001$; FGF-2: $\chi^2/P = 65.987 / <0.001$, $88.988 / <0.001$), the C allele may be a susceptibility

gene for knee osteoarthritis. The serum levels of PDGF and FGF-2 in the arthritis group were lower than those in the healthy control group ($t/P=11.715/ <0.001, 22.079/ <0.001$). The serum levels of PDGF and FGF-2 in the severe subgroup were lower than those in the mild to moderate subgroup ($t/P=6.525/ <0.001, 8.304/ <0.001$), IL-17, TNF- α The levels were higher than those in the mild to moderate subgroups ($t/P=6.032/ <0.001, 8.952/ <0.001$). High levels of serum PDGF and FGF-2 are protective factors for the progression of knee osteoarthritis patients to severe severity [OR (95% CI) = 0.849 (0.753 - 0.957), 0.834 (0.747 - 0.931)]. Conclusion As the severity of knee osteoarthritis patients increases, serum levels of PDGF and FGF-2 decrease. The C allele at rs974819 of the PDGF gene and rs2922979 of the FGF-2 gene may be a susceptibility gene for knee osteoarthritis.

【Key words】 Knee osteoarthritis; Platelet derived growth factor; Fibroblast growth factor 2; Severity

骨关节炎是一种慢性骨关节疾病,在中老年人群中较为常见,一般可导致患者关节功能发生障碍,生活质量严重降低^[1]。随着膝骨关节炎疾病严重程度增加,患者关节肿胀及疼痛等临床症状不断加重,关节畸形明显,使临床治疗难度增加,治疗后关节功能可能无法完全恢复,影响预后^[2-3]。因此,早期明确膝骨关节炎疾病进展,对早期治疗和预后具有重要临床意义。血小板衍生生长因子(platelets derived growth factor, PDGF)是一种促有丝分裂因子,参与维持骨膜中骨髓干/祖细胞的未成熟表型,可增加节段性缺陷愈合中的骨形成^[4]。成纤维细胞生长因子 2(fibroblast growth factor-2, FGF-2)在软骨发育、生长和代谢中均发挥关键作用,并与其自身受体相互作用^[5]。然而,PDGF、FGF-2 在膝骨关节炎中的表达情况及作用目前仍待进一步探讨。基于此,现观察膝骨关节炎患者血清 PDGF、FGF-2 变化及其与疾病严重程度的关系,以期临床治疗及改善预后提供理论指导,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 7 月—2023 年 1 月新疆医科大学第四附属医院骨二科诊治膝骨关节炎患者 105 例作为关节炎组,男 48 例,女 57 例,年龄(65.39 ± 8.46)岁; BMI(22.80 ± 2.98) kg/m²; 糖尿病 12 例,高血压 30 例,高脂血症 8 例;吸烟 43 例,饮酒 21 例。依据 X 线检查结果将患者分为轻中度亚组(KL 分级 2 ~ 3 级) 62 例和重度亚组(KL 分级 4 级) 43 例。同时纳入健康体检者 102 例作为健康对照组,男 46 例,女 56 例,年龄(65.47 ± 8.32)岁; BMI(22.74 ± 3.02) kg/m²; 糖尿病 10 例,高血压 32 例,高脂血症 9 例;吸烟 40 例,饮酒 19 例。关节炎组与健康对照组临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2020-00624),受试者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合 2021 年版中国骨关节炎相关诊疗指南^[6]; ②患者具备完整的资料,影像学检查结果显示 KL 分级 ≥ 2 级。(2) 排除

标准: ①痛风性、创伤性、类风湿性关节炎者; ②近 3 个月内有过关节内药物注射史者; ③有严重心脑血管、内分泌系统及肝肾功能障碍性疾病者; ④同时有髌关节或踝关节骨性关节炎者。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 PDGF、FGF-2 基因型检测: 于患者入院次日晨及健康体检者采集空腹肘静脉血样 5 ml,离心收集上层血清 -80℃ 保存备用。采用试剂盒(北京普非生物科技有限公司,货号 PR2473)提取基因组 DNA,采用引物设计软件 Oligo 6.0 设计引物后,由上海生工生物工程股份有限公司合成。PDGF 基因 rs974819 位点上游引物序列 5'-CGATGGCGTAAGCGTACCGC-3',下游引物序列 5'-CGCTGAGAGCCTGATGCACT-3'; FGF-2 基因 rs2922979 位点上游引物序列 5'-TGCGTGAGTG-GATCGACTG-3',下游引物序列 5'-CGACCGAGCG-TATGGCGTGC-3'。采用 PCR 法扩增目的基因片段,采用限制性内切酶将 PCR 产物进行酶切,之后采用 3.0% 的琼脂糖凝胶进行检测,美国 BIO-RAD 公司的 Gel Doc EZ 凝胶成像仪拍照确定基因型。

1.3.2 血清 PDGF、FGF-2 水平检测: 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清 PDGF 水平(试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,货号 m1E1427),酶联免疫吸附法检测血清 FGF-2 水平(试剂盒购自上海富雨生物科技有限公司,货号 FY-04319H2)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件统计分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析影响膝骨关节炎患者病情严重程度的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 PDGF、FGF-2 基因多态性位点分析及 Hardy-Weinberg(H-W)平衡检验 2 组 PDGF 基因 rs974819 位点、FGF-2 基因 rs2922979 位点上均检出 GG 型、GC 型、CC 型等 3 种基因型。关节炎组携带 CC 型基因型及 C 等位基因占比显著高于健康对照组,差

异有统计学意义 ($P < 0.01$) ,C 等位基因可能是膝骨关节炎的易感基因。经吻合度检验 ,健康对照组和关节炎组基因型分布均符合 H-W 平衡法则 (P 均 > 0.05) ,表明所选样本具有代表性 ,见表 1、2。

2.2 2 组血清 PDGF、FGF-2 水平比较 关节炎组血清 PDGF、FGF-2 水平低于健康对照组 ,差异有统计学意义 ($P < 0.01$) ,见表 3。

表 3 健康对照组和关节炎组血清 PDGF、FGF-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum PDGF and FGF-2 levels between the healthy control group and the arthritis group

组 别	例数	PDGF(U/L)	FGF-2(ng/L)
健康对照组	102	326.75 ± 65.92	38.76 ± 5.94
关节炎组	105	238.71 ± 39.24	23.16 ± 4.08
t 值		11.715	22.079
P 值		<0.001	<0.001

2.3 2 亚组患者基线资料比较 2 亚组性别、年龄、BMI、糖尿病、高血压、高脂血症、吸烟史、饮酒史、病变部位、病程比较 ,差异无统计学意义 ($P > 0.05$) 。重度亚组 IL-17、TNF- α 水平高于轻中度亚组 ,差异有统计学意义 ($P < 0.01$) ,见表 4。

2.4 2 亚组血清 PDGF、FGF-2 水平比较 重度亚组血清 PDGF、FGF-2 水平低于轻中度亚组 ,差异有统计学意义 ($P < 0.01$) ,见表 5。

2.5 影响膝骨关节炎患者病情严重程度的多因素 Logistic 回归分析 将膝骨关节炎患者病情是否进展为重度(1 = 是 ρ = 否) 作为因变量 ,将轻中度亚组与重度亚组比较差异有统计学意义的连续变量 PDGF、FGF-2、IL-17、TNF- α 纳为自变量 ,多因素 Logistic 回归

分析结果发现 ,PDGF 高、FGF-2 高是膝骨关节炎患者病情进展为重度的保护因素 ($P < 0.01$) ,见表 6。

表 4 轻中度亚组和重度亚组膝骨关节炎患者基线资料比较

Tab. 4 Comparison of baseline data between mild to moderate subgroups and severe subgroups of knee osteoarthritis patients

项 目	轻中度亚组 (n=62)	重度亚组 (n=43)	t/χ^2 值	P 值
男性 [例(%)]	28(45.16)	20(46.51)	0.019	0.891
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	65.52 ± 8.36	65.19 ± 8.61	0.196	0.845
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.79 ± 3.06	22.81 ± 2.97	0.033	0.973
糖尿病 [例(%)]	7(11.29)	5(11.63)	0.067	0.796
高血压 [例(%)]	18(29.03)	12(27.91)	0.016	0.900
高脂血症 [例(%)]	5(8.06)	3(6.98)	0.028	0.867
吸烟史 [例(%)]	25(40.32)	18(41.86)	0.025	0.875
饮酒史 [例(%)]	12(19.35)	9(20.93)	0.039	0.843
病变部位				
左侧 [例(%)]	30(48.39)	22(51.16)	0.078	0.780
右侧 [例(%)]	32(51.61)	21(48.84)		
病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	3.31 ± 0.70	3.33 ± 0.65	0.148	0.882
IL-17 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	4.76 ± 0.98	6.02 ± 1.15	6.032	<0.001
TNF- α ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	22.45 ± 6.13	36.22 ± 10.29	8.952	<0.001

表 5 轻中度亚组和重度亚组膝骨关节炎患者血清 PDGF、FGF-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of serum PDGF and FGF-2 levels between mild to moderate subgroups and severe subgroups of knee osteoarthritis patients

组 别	例数	PDGF(U/L)	FGF-2(ng/L)
轻中度亚组	62	260.44 ± 42.79	27.09 ± 6.32
重度亚组	43	207.38 ± 38.19	17.49 ± 5.02
t 值		6.525	8.304
P 值		<0.001	<0.001

表 1 健康对照组和关节炎组 PDGF 基因多态性位点分析及 Hardy-Weinberg(H-W) 平衡检验 [例(%)]

Tab. 1 Analysis of PDGF gene polymorphism loci and Hardy Weinberg (H-W) balance test in healthy control group and arthritis group

组 别	例数	GG	GC	CC	G 等位基因	C 等位基因
健康对照组	102	52(50.98)	36(35.29)	14(13.73)	140(68.63)	64(31.37)
关节炎组	105	16(15.24)	36(34.28)	53(50.48)	68(32.38)	142(67.62)
χ^2 值			41.726			54.382
P 值			<0.001			<0.001

表 2 健康对照组和关节炎组 FGF-2 基因多态性位点分析及 Hardy-Weinberg(H-W) 平衡检验 [例(%)]

Tab. 2 Analysis of FGF-2 gene polymorphism loci and Hardy Weinberg (H-W) balance test in the healthy control group and arthritis group

组 别	例数	GG	GC	CC	G 等位基因	C 等位基因
健康对照组	102	58(56.86)	32(31.37)	12(11.76)	148(72.55)	56(27.45)
关节炎组	105	10(9.52)	35(33.33)	60(57.14)	55(26.19)	155(73.81)
χ^2 值			65.987			88.988
P 值			<0.001			<0.001

表 6 影响膝骨关节炎患者病情严重程度的多因素 Logistic 回归分析

Tab.6 Multivariate logistic regression analysis on the severity of knee osteoarthritis patients' condition

影响因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
PDGF 高	-0.164	0.061	7.201	0.007	0.849	0.753 ~ 0.957
FGF-2 高	-0.182	0.056	10.507	0.001	0.834	0.747 ~ 0.931
IL-17 高	0.087	0.125	0.485	0.486	1.091	0.854 ~ 1.394
TNF- α 高	0.131	0.125	1.099	0.295	1.140	0.892 ~ 1.456

3 讨论

骨关节炎的病因复杂、异质且目前了解较少,关节软骨病理力学在疾病的起源和发展中有着明确的作用,其修复和损伤并存,可累及软骨、滑膜、软骨下骨等附属结构^[7-8]。骨关节炎患者的全身大小关节均可受累,发病部位以膝、手、足、髌等关节较为多见^[9]。骨关节炎严重程度的判断方法为 KL 分级,其主要通过 X 线片测量关节间隙的宽度,进而评估骨关节炎病变程度^[10-11]。而在骨关节炎患者影像学出现变化前检测其血清相关指标变化情况,对于早期识别高风险患者有重要意义。

PDGF 由巨噬细胞、血小板、成骨细胞和成纤维细胞表达,并在骨愈合的所有阶段存在于骨痂组织中^[12]。PDGF 在间充质细胞的增殖分化中发挥重要调节作用,可诱导成骨细胞及软骨细胞增生,并促进软骨及膜内成骨^[13]。黄雯松^[14]研究显示,PDGF 低表达是导致跟骨骨折患者术后踝关节僵硬的危险因素。本研究显示,膝骨关节炎患者血清 PDGF 水平随病情进展降低。提示 PDGF 低表达可能是导致膝骨关节炎发生发展的重要因素,结合 PDGF 在骨愈合中的相关作用,分析其低表达可能影响机体软骨及膜内的成骨过程和骨细胞增生,进而导致膝骨关节炎发展至重度的风险增加。此外,基因多态性结果发现,PDGF 基因 rs974819 位点的基因多态性可能与膝骨关节炎的易感性相关,此位点膝骨关节炎患者 CC 型基因型频率分布显著高于健康人群。提示携带 C 等位基因可能使膝骨关节炎的发生风险显著提高。

FGFs 是一个以自分泌/旁分泌、内分泌方式发挥作用的信号分子大家族,在包括骨骼系统在内的各种组织和器官的发育中均发挥着重要作用^[15]。FGF-2 在骨折愈合过程中可加速骨细胞和软骨细胞增殖分化,加快骨折术后恢复速度^[16]。吴辰苏等^[17]研究表明,毛刺法联合温针灸治疗膝骨关节炎,可使血清 FGF-2 水平显著升高。赵仲伟^[18]研究同样显示,FGF-2 基因多态性与强直性脊柱炎易感性有关,C 等位基

因携带者更易患强直性脊柱炎。本研究结果与上述研究具有相似性,膝骨关节炎患者 CC 型基因型最多。提示与 GG 型基因型相比,携带 C 等位基因的基因型(CC + GC)可能增加了膝骨关节炎的发病风险。此外,本结果中重度膝骨关节炎患者血清 FGF-2 水平较低,且影响膝骨关节炎病情发展。基于既往文献推测其可能是由于膝骨关节炎发生后 IL-17、TNF- α 等炎性因子水平增加,导致过度炎症反应发生,FGF-2 水平降低使得其加速骨细胞和软骨细胞增殖分化的作用减弱,进而造成膝骨关节炎病情加重。

综上,PDGF 基因 rs974819 位点、FGF-2 基因 rs2922979 位点的 C 等位基因可能是膝骨关节炎的易感基因,PDGF、FGF-2 水平与膝骨关节炎患者病情严重程度存在明显相关性,二者表达随病情加重而降低。在膝骨关节炎的临床实际应用中,可考虑将 PDGF、FGF-2 作为主要病情变化的检测指标,以便采取最佳干预治疗措施,预防疾病发展为重度,有利于改善预后。然而本研究患者纳入年限较短、样本量小,证据水平相对有限,需进行验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

梁治权、孟庆才:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;李祥生、邓迎杰、刘鹏程:分析试验数据,论文审核,实施研究过程,资料搜集整理,论文修改

参考文献

- [1] 刘璐,刘传慧,段智鑫.膝关节炎患者血清 RANKL、IL-17 水平与疾病严重程度的关系[J].中国实用医刊,2021,48(19):16-19. DOI: 10.3760/cma.j.cn115689-20210615-02050. Liu L, Liu CH, Duan ZX. Relationship of levels of serum RANKL and IL-17 with disease severity of patients with knee arthritis [J]. Chinese Journal of Practical Medicine, 2021, 48(19): 16-19. DOI: 10.3760/cma.j.cn115689-20210615-02050.
- [2] Shimizu H, Shimoura K, Iijima H, et al. Functional manifestations of early knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis [J]. Clin Rheumatol, 2022, 41(9): 2625-2634. DOI: 10.1007/s10067-022-06150-x.
- [3] Lewis E, Merghani K, Robertson I, et al. The effectiveness of leucocyte-poor platelet-rich plasma injections on symptomatic early osteoarthritis of the knee: The PEAK randomized controlled trial [J]. Bone Joint J, 2022, 104(6): 663-671. DOI: 10.1302/0301-620X.104B6. BJJ-2021-1109. R2.
- [4] Novak S, Madunic J, Shum L, et al. PDGF inhibits BMP2-induced bone healing [J]. NPJ Regen Med, 2023, 8(1): 3-23. DOI: 10.1038/s41536-023-00276-5.
- [5] Park JS, Kim D, Hong HS. Priming with a combination of FGF2 and HGF restores the impaired osteogenic differentiation of adipose-derived stem cells [J]. Cells, 2022, 11(13): 2042-2063. DOI: 10.3390/cells11132042.

- [6] 中华医学会骨科学分会关节外科学组,中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组,国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院)等.中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)[J].中华骨科杂志,2021,41(18):1291-1314. DOI: 10.3760/cma.j.cn121113-20210624-00424.
- The Joint Surgery Branch of the Chinese Orthopaedic Association ,The Subspecialty Group of Osteoarthritis ,Chinese Association of Orthopaedic Surgeons ,The National Clinical Research Center for Geriatric Disorders (Xiangya Hospital) ,et al. Chinese guideline for diagnosis and treatment of osteoarthritis (2021 edition) [J]. Chinese Journal of Orthopaedics ,2021 ,41 (18) : 1291-1314. DOI: 10. 3760/cma. j. cn121113-20210624-00424.
- [7] Harlaar J ,Macri EM ,Wesseling M. Osteoarthritis year in review 2021: mechanics [J]. Osteoarthritis Cartilage ,2022 ,30 (5) : 663-670. DOI: 10. 1016/j. joca. 2021. 12. 012.
- [8] 姚力侯,唐洁,郑洁,等.血清相关炎症因子表达水平与老年膝关节骨性关节炎病情严重程度的相关性[J].西部医学,2021,33(1):144-147. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2021.01.031.
- Yao LY ,Tang J ,Zheng J ,et al. Correlation between the expression level of serum related inflammatory factors and the severity of knee osteoarthritis in the elderly [J]. Medical Journal of West China , 2021 ,33 (1) : 144-147. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2021. 01. 031.
- [9] Yao Q ,Wu X ,Tao C ,et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets [J]. Signal Transduct Target Ther , 2023 ,8 (1) : 56-109. DOI: 10. 1038/s41392-023-01330-w.
- [10] Misir A ,Yildiz KI ,Kizkapan TB ,et al. Kellgren-Lawrence grade of osteoarthritis is associated with change in certain morphological parameters [J]. Knee ,2020 ,27 (3) : 633-641. DOI: 10. 1016/j. knee. 2020. 04. 013.
- [11] Olsson S ,Akbarian E ,Lind A ,et al. Automating classification of osteoarthritis according to Kellgren-Lawrence in the knee using deep learning in an unfiltered adult population [J]. BMC Musculoskeletal Disord ,2021 ,22 (1) : 844-857. DOI: 10. 1186/s12891-021-04722-7.
- [12] Zhu G ,Ma B ,Dong P ,et al. Melatonin promotes osteoblastic differentiation and regulates PDGF/AKT signaling pathway [J]. Cell Biol Int ,2020 ,44 (2) : 402-411. DOI: 10. 1002/cbin. 11240.
- [13] Lee J ,Lee S ,Ahmad T ,et al. Human adipose-derived stem cell spheroids incorporating platelet-derived growth factor (PDGF) and bio-minerals for vascularized bone tissue engineering [J]. Biomaterials , 2020 ,255 (1) : 1-13. DOI: 10. 1016/j. biomaterials. 2020. 120192.
- [14] 黄雯松.跟骨骨折患者内固定术后踝关节僵硬的影响因素[J].医疗装备,2021,34(18):102-103. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2376.2021.18.050.
- Huang WS. Influencing factors of ankle Joint stiffness in patients with calcaneal fracture after internal fixation [J]. Medical Equipment , 2021 ,34 (18) : 102-103. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-2376. 2021. 18. 050.
- [15] Hayes AJ ,Whitlock J ,Melrose J. Regulation of FGF-2 ,FGF-18 and transcription factor activity by perlecan in the maturational development of transitional rudiment and growth plate cartilages and in the maintenance of permanent cartilage homeostasis [J]. Int J Mol Sci , 2022 ,23 (4) : 1934-1973. DOI: 10. 3390/ijms23041934.
- [16] Huang H ,Luo L ,Liu Z ,et al. Role of TNF- α and FGF-2 in the fracture healing disorder of type 2 diabetes model induced by high fat diet followed by streptozotocin [J]. Diabetes Metab Syndr Obes , 2020 ,13 (1) : 2279-2288. DOI: 10. 2147/DMSO. S231735.
- [17] 吴辰芬,王悦君.毛刺法联合温针灸用于治疗风寒湿痹型膝关节炎的疗效及对血清 IGF-1 ,TGF- β 和 FGF-2 水平影响[J].四川中医,2022,40(6):181-183.
- Wu CS ,Wang YJ. The efficacy of burr method combined with warm acupuncture and moxibustion in the treatment of wind cold dampness arthralgia type knee Osteoarthritis and serum IGF-1 ,TGF- β And FGF-2 level impact [J]. Journal of Sichuan of Traditional Chinese Medicine ,2022 ,40 (6) : 181-183.
- [18] 赵仲伟. BMP-2 及 FGF-2 基因多态性与强直性脊柱炎易感性的关联研究[D].北京:中国人民解放军医学院,2015.

(收稿日期:2023-05-09)

(上接 971 页)

- [19] Kocic J ,Santibanez JF ,Krstic A ,et al. Interleukin-17 modulates myoblast cell migration by inhibiting urokinase type plasminogen activator expression through p38 mitogen-activated protein kinase [J]. Int J Biochem Cell Biol ,2013 ,45 (2) : 464-475. DOI: 10. 1016/j. biocel. 2012. 11. 010.
- [20] Beringer A ,Miossec P. Systemic effects of IL-17 in inflammatory arthritis [J]. Nat Rev Rheumatol ,2019 ,15 (8) : 491-501. DOI: 10. 1038/s41584-019-0243-5.
- [21] Heinemeier KM ,Mackey AL ,Doessing S ,et al. GH/IGF-1 axis and matrix adaptation of the musculotendinous tissue to exercise in humans [J]. Scand J Med Sci Sports ,2012 ,22 (4) : e1-e7. DOI: 10. 1111/j. 1600-0838. 2012. 01459. x.
- [22] De Biase D ,Piegari G ,Prisco F ,et al. Implication of the NLRP3 Inflammasome in Bovine Age-Related Sarcopenia [J]. Int J Mol Sci , 2021 ,22 (7) : 3609. DOI: 10. 3390/ijms22073609.
- [23] Lei L ,Sun J ,Han J ,et al. Interleukin-17 induces pyroptosis in osteoblasts through the NLRP3 inflammasome pathway in vitro [J]. Int Immunopharmacol ,2021 ,96: 107781. DOI: 10. 1016/j. intimp. 2021. 107781.
- [24] Clynes MA ,Gregson CL ,Bruyère O ,et al. Osteosarcopenia: where osteoporosis and sarcopenia collide [J]. Rheumatology (Oxford) , 2021 ,60 (2) : 529-537. DOI: 10. 1093/rheumatology/keaa755.

(收稿日期:2023-06-17)