

## • 临床研究 •

## 骨关节炎患者滑膜组织中胰岛素样生长因子结合蛋白 2、表皮生长因子受体表达及临床意义

王世海<sup>1△</sup> 武晔<sup>1</sup> 王恒俊<sup>2</sup> 张树茂<sup>3</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨膝骨关节炎患者滑膜组织中胰岛素样生长因子结合蛋白 2(IGFBP2)和表皮生长因子受体(EGFR)表达水平及其临床意义。**方法:**选取 2019 年 3 月至 2021 年 3 月进行手术治疗的 75 例膝骨关节炎患者为研究组,在手术过程中获取患者的滑膜组织标本;另选取同期进行治疗的 78 例膝关节韧带断裂、半月板损伤的患者为对照组,在手术过程中获取体内需要去除的损伤的游离滑膜组织标本进行研究。采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)法测定所有受试者滑膜组织中 IGFBP2 mRNA 和 EGFR mRNA 的表达水平;采用免疫组织化学法测定患者滑膜组织中 IGFBP2 和 EGFR 蛋白的阳性率,分析膝骨关节炎患者滑膜组织中 IGFBP2 和 EGFR 的表达水平与患者临床病理特征间的关系;Spearman 法分析膝骨关节炎患者滑膜组织中 IGFBP2 和 EGFR 的相关性。**结果:**两组患者性别、年龄、身体质量指数比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。研究组患者滑膜组织中 IGFBP2 mRNA 表达水平、蛋白阳性率显著高于对照组,EGFR mRNA 表达水平、蛋白阳性率显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );膝骨关节炎患者滑膜组织中 IGFBP2 和 EGFR 蛋白表达呈负相关性,差异有统计学意义( $r=-0.357, P<0.05$ );患者滑膜组织 IGFBP2 和 EGFR 表达与患者病程及疾病严重程度、体内炎症水平、软骨代谢水平有关,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论:**膝骨关节炎患者滑膜组织中 IGFBP2 水平升高、EGFR 水平下降,呈负相关性,IGFBP2 和 EGFR 表达水平可以显著反映患者疾病严重程度,可为临床诊断提供参考依据。

**[关键词]** 膝骨关节炎;滑膜组织;胰岛素样生长因子结合蛋白 2;表皮生长因子受体

**[中图分类号]** R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2022)05-0028-06

## The Expression and Clinical Significance of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 2 and Epithelial Growth Factor Receptor in the Synovial Tissue of Patients with Osteoarthritis

WANG Shihai<sup>1△</sup> WU Ye<sup>1</sup> WANG Hengjun<sup>2</sup> ZHANG Shumao<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Traumatology and Orthopedics, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou 061000, Hebei China;

<sup>2</sup> Department of Orthopedics, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou 061000, Hebei China;

<sup>3</sup> Department of Pathology, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou 061000, Hebei China.

**Abstract Objective:** To explore the expression levels of insulin-like growth factor binding protein 2 (IGFBP2) and epidermal growth factor receptor (EGFR) in synovial tissues of patients with knee osteoarthritis and their clinical significance.

**Methods:** 75 patients with knee osteoarthritis who underwent surgical treatment during March 2019 to March 2021 were selected as the research group, and 78 patients with non-knee osteoarthritis who were treated during the same period were selected as the control group. The synovial tissue samples of the patients were obtained during the operation for re-

基金项目:沧州市重点研发计划指导项目(204106028)

<sup>1</sup> 河北省沧州中西医结合医院创伤骨科(河北 沧州,061000)

<sup>2</sup> 河北省沧州中西医结合医院骨科

<sup>3</sup> 河北省沧州中西医结合医院病理科

<sup>△</sup>通信作者 E-mail:wsh1988w@163.com

search. Real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was used to determine the expression levels of IGFBP2 mRNA and EGFR mRNA in the synovial tissues of all subjects; immunohistochemical method was used to determine the negative and positive of IGFBP2 and EGFR proteins in the synovial tissue. The relationship between the expression levels of IGFBP2 and EGFR in the synovial tissue of patients with knee osteoarthritis and the clinicopathological characteristics of the patients were analyzed. Spearman method was used to analyze the correlation between IGFBP2 and EGFR in synovial tissue of patients with knee osteoarthritis. **Results:** There was no significant difference in gender, age and body mass index between the two groups ( $P>0.05$ ). The IGFBP2 mRNA expression level and protein positive rate in the synovial tissue of the study group were significantly higher than those of the control group, and the EGFR mRNA expression level and protein positive rate were significantly lower than those of the control group ( $P<0.05$ ); the expression of IGFBP2 and EGFR proteins in the synovial tissue of patients with osteoarthritis was negatively correlated ( $r=-0.357$ ,  $P<0.05$ ); the expression of IGFBP2 and EGFR in the synovial tissue of patients was related to the course of the disease, the severity of the disease, the level of inflammation in the body and the level of cartilage metabolism ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The level of IGFBP2 in the synovial tissue of patients with knee osteoarthritis increases and the level of EGFR decreases, and there is a negative correlation. The levels of IGFBP2 and EGFR can obviously reflect the severity of disease of patients, and may provide a reference for clinical diagnosis.

**Keywords:** knee osteoarthritis; synovial tissue; insulin-like growth factor binding protein 2; epidermal growth factor receptor

骨关节炎是关节软骨被破坏引发的慢性炎症性疾病,该病早期稍加治疗即可缓解,病情进一步发展可能出现关节畸形、活动严重受限等,严重影响日常生活<sup>[1-2]</sup>,因此早诊断、早治疗、阻止病情发展对患者生命健康有重要意义。有研究表明,软骨细胞代谢与骨关节炎的进展密切相关<sup>[3]</sup>。胰岛素样生长因子结合蛋白 2(IGFBP2)在骨细胞代谢中发挥重要作用,能抑制软骨细胞增殖<sup>[4]</sup>,表皮生长因子受体(EGFR)可介导多种细胞的生长增殖和分化<sup>[5]</sup>。本研究通过测定滑膜组织中 IGFBP2 和 EGFR 表达水平,探究其在骨性关节炎治疗中的作用,现报告如下。

## 1 研究对象和方法

### 1.1 研究对象

选取 2019 年 3 月至 2021 年 3 月在本医院进行手术治疗的 75 例膝关节炎患者为研究组,在手术过程中获取患者的滑膜组织标本;另选取同期在本医院进行治疗的 78 例膝关节韧带断裂、半月板损伤的患者为对照组,在手术过程中获取体内需要去除的损伤的游离滑膜组织标本进行研究。将收集到的所有滑膜组织分为两部分,分别置于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱及 10%中性福尔马林缓冲液中保存。本研究经本院伦理道德委员会审批,所有患者均自愿参与研究,且与家属一同签署知情同意书。

### 1.2 诊断标准

参考中国中西医结合学会骨伤科专业委员会制定的《膝关节炎中西医结合诊疗指南》<sup>[6]</sup>相关西医诊断标准。

### 1.3 纳入标准

1)符合上述膝关节炎相关诊断标准;2)患者均符合手术指征;3)临床资料完整。

### 1.4 排除标准

1)患者合并恶性肿瘤、骨代谢异常疾病等;2)伴有严重自身免疫系统疾病或其他慢性炎症性疾病;3)关节有感染或为类风湿性关节炎患者。

### 1.5 实验试剂

组织细胞 RNA 提取试剂盒(8034111)、通用反转录试剂盒(RP012-M)购于北京达科为生物技术有限公司。IGFBP2 单克隆抗体(kl053Bo21)、EGFR 单克隆抗体(kl757Hu22)、ELISA 试剂盒购于上海康郎生物科技有限公司。免疫组化检测试剂盒(EY-24704)、DAB 显色试剂盒(EY-24400)购于上海一研生物科技有限公司。

### 1.6 实验仪器

紫外分光光度计(UH5700)购于上海正晃商贸有限公司;PCR 仪(V115883)购于南京贝登医疗股份有限公司。

### 1.7 方法

**1.7.1 qRT-PCR 法检测 IGFBP2 mRNA 和 EGFR mRNA 的表达水平** 先从患者滑膜组织中提取 RNA,用分光光度计检测其浓度,然后进行反转录得 cDNA,进行 qRT-PCR 实验,检测 IGFBP2 mRNA 和 EGFR mRNA 的表达水平,PCR 反应参数:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 1 min,95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 30 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 30 s,40 个循环。PCR 所用引物序列见表 1。采用  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  法计算 IGFBP2 mRNA 和 EGFR mRNA 的相对表达量。

**1.7.2 免疫组化法检测 IGFBP2 和 EGFR 蛋白的表达** 用保存于 10%中性福尔马林缓冲液中的滑膜组织制作石蜡标本,4  $\mu\text{m}$  连续切片,常规脱蜡、水化,测定 IGFBP2 和 EGFR 蛋白的表达,检测时严格按照免疫组化法试剂盒说明书进行操作。

表 1 引物序列

mRNA	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
IGFBP2	CTCAAGTCGGGTATGAAGGAGC	GGGGTGGTCGCAGCTTCTTGG
EGFR	CGCTGCTGGCTGCGCTCTG	AGCCACCTCCTGGATGGTC
GAPDH	GAGTCAACGGATTTGGTCGT	TTGATTTTGGAGGGATCTCG

**1.7.3 阳性结果判定** 于高倍镜下选取高表达区域的 5 个不同视野进行观察计数,每个视野计数 200 个细胞,根据阳性细胞百分比和染色强度判定结果。百分比评分:阳性细胞占比<5%为 0 分,阳性细胞占比 5%~25%为 1 分,阳性细胞占比 26%~50%为 2 分,阳性细胞占比 51%~75%为 3 分,阳性细胞占比>75%为 4 分。染色强度评分:0 分未染色,1 分浅黄色,2 分棕黄色,3 分棕褐色。总积分为百分率和染色强度的乘积,阴性<3 分,阳性≥3 分。

**1.7.4 血清指标检测** 抽取患者空腹静脉血 10 mL,静置后离心取上层血清溶液,采用 ELISA 法测定血清内炎症因子肿瘤坏死因子(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)水平及软骨代谢指标软骨寡聚基质蛋白(COMP)、骨碱性磷酸酶(BALP)、骨桥蛋白(OPN)水平。

1.8 统计学方法

采用统计学软件 SPSS18.0 对数据进行处理分

析,IGFBP2 mRNA 和 EGFR mRNA 表达计量资料以  $\bar{x}\pm s$ 形式表示,组间结果比较采用 *t* 检验;IGFBP2 和 EGFR 蛋白表达等计数资料用%表示,组间结果比较行  $\chi^2$  检验;Spearman 法分析膝关节骨性关节炎患者滑膜组织中 IGFBP2 和 EGFR 的相关性。*P*<0.05 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

研究组男 33 例,女 42 例;年龄为 30~75 岁,平均(55.16±11.03)岁;身体质量指数(BMI)为(22.15±2.46)kg/m<sup>2</sup>;病程为(3.47±0.69)年;患病部位位于左膝 31 例,右膝 27 例,双膝 17 例;轻度关节炎患者 23 例,中度关节炎患者 31 例,重度关节炎患者 21 例。对照组男 28 例,女 50 例;年龄为 20~70 岁,平均(53.47±10.69)岁;身体质量指数为(22.73±2.53)kg/m<sup>2</sup>。研究组与对照组患者的性别、年龄、身体质量指数比较(见表 2),差异无统计学意义(*P*>0.05)。

表 2 两组患者一般资料比较

组别	例数/例	性别		年龄/岁 ( $\bar{x}\pm s$ )	身体质量指数/(kg·m <sup>-2</sup> ) ( $\bar{x}\pm s$ )
		男/例	女/例		
研究组	75	33(44.00%)	42(56.00%)	55.16±11.03	22.15±2.46
对照组	78	28(35.90%)	50(64.10%)	53.47±10.69	22.73±2.53
统计检验值		$\chi^2=1.047$		<i>t</i> =0.962	<i>t</i> =1.437
<i>P</i>		0.306		0.337	0.153

2.2 两组患者滑膜组织中 IGFBP2 mRNA 和 EGFR mRNA 的表达水平

研究组患者滑膜组织中 IGFBP2 mRNA 表达水平显著高于对照组,EGFR mRNA 表达水平显著低于对照组(见表 3),差异有统计学意义(*P*<0.05)。

表 3 两组患者滑膜组织中 IGFBP2 mRNA 和 EGFR mRNA 的表达水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数/例	IGFBP2 mRNA	EGFR mRNA
研究组	75	2.47±0.49	0.41±0.12
对照组	78	1.05±0.21	1.02±0.20
<i>t</i>		23.454	22.764
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 两组患者滑膜组织中 IGFBP2 和 EGFR 蛋白的表达水平

研究组患者滑膜组织中 IGFBP2 蛋白阳性表达率显著高于对照组,EGFR 蛋白阳性表达率显著低于对照组(见表 4 和图 1),差异有统计学意义(*P*<0.05)。

2.4 膝骨关节炎患者滑膜组织中 IGFBP2 和 EGFR 蛋白表达的相关性分析

膝骨关节炎患者滑膜组织中 IGFBP2 和 EGFR 蛋白表达呈负相关性(见表 5),差异有统计学意义(*r*=-0.357,*P*<0.05)。

表 4 两组患者滑膜组织中 IGFBP2 和 EGFR 蛋白的表达水平[例(%)]

组别	例数/例	IGFBP2		EGFR	
		阳性	阴性	阳性	阴性
研究组	75	51(68.00%)	24(32.00%)	28(37.33%)	47(62.67%)
对照组	78	18(23.08%)	60(76.92%)	58(74.36%)	20(25.64%)
$\chi^2$		31.164		21.295	
<i>P</i>		<0.001		<0.001	

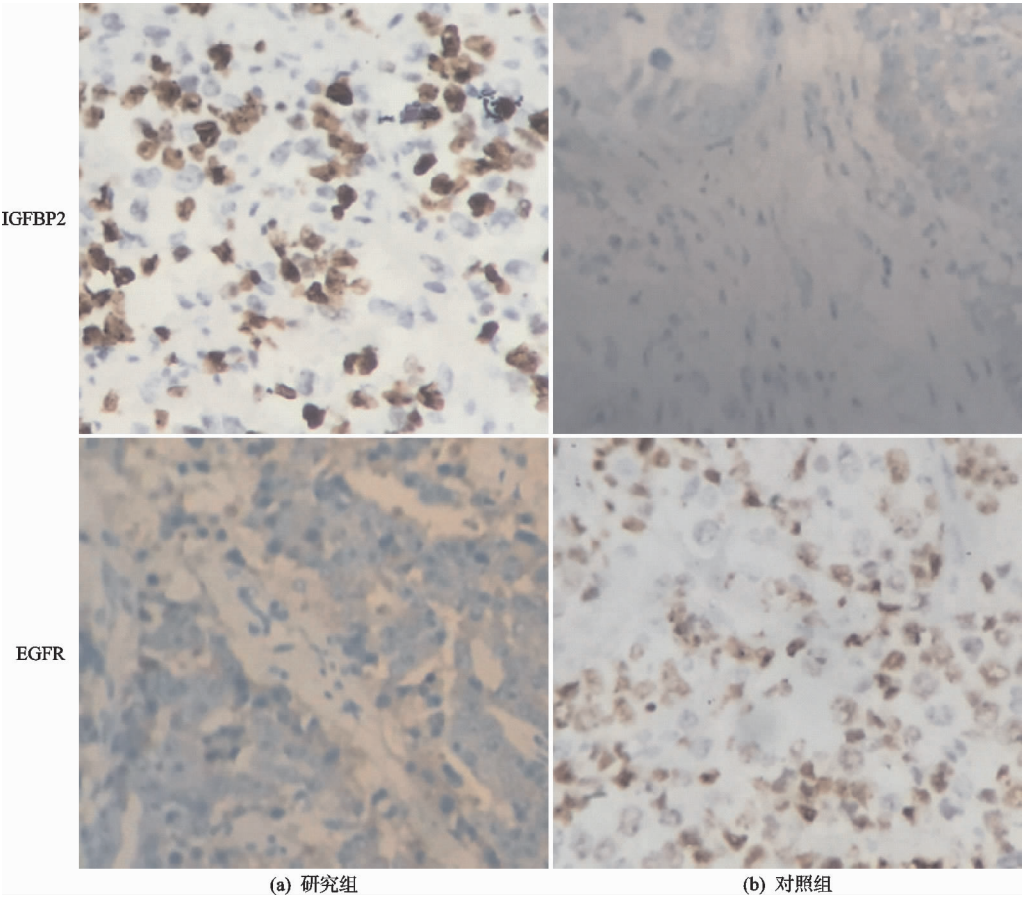


图 1 两组患者滑膜组织中 IGFBP2 和 EGFR 的表达(免疫组化法,×400)

表 5 骨性关节炎患者滑膜组织中 IGFBP2 和 EGFR 蛋白表达的相关性(例)		
EGFR	IGFBP2	
	阳性表达	阴性表达
阳性表达	13	15
阴性表达	38	9
<i>r</i>	−0.357	
<i>P</i>	0.002	

2.5 患者滑膜组织中 IGFBP2 和 EGFR 的表达水平与临床病理特征的关系

患者滑膜组织中 IGFBP2 和 EGFR 的表达水平与患者病程、疾病严重程度及 TNF-α、IL-6、COMP、BALP、OPN 水平有关,差异有统计学意义( $P<0.05$ );与患者年龄、性别、BMI、患病部位无关,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 6 和表 7。

表 6 滑膜组织中 IGFBP2 的表达水平与膝骨关节炎患者临床病理特征间的关系分析						
因素	IGFBP2		例数/例	统计检验值	<i>P</i>	
	阳性(51 例)	阴性(24 例)				
年龄/岁( $\bar{x}\pm s$ )	56.13±11.23	53.12±10.62	75	$t=1.101$	0.274	
性别	女/例	31(73.81%)	42	$\chi^2=1.481$	0.224	
	男/例	20(60.61%)	33			
病程/年( $\bar{x}\pm s$ )	3.62±0.72	3.14±0.63	75	$t=2.799$	0.007	
BMI/( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ )( $\bar{x}\pm s$ )	22.31±2.48	21.73±2.41	75	$t=0.953$	0.344	
患病部位	左膝/例	21(67.74%)	31	$\chi^2=0.075$	0.963	
	右膝/例	18(66.67%)	27			
	双膝/例	12(70.59%)	17			
严重程度	轻度/例	12(52.17%)	23	$\chi^2=7.696$	0.021	
	中度/例	20(64.52%)	31			
	重度/例	19(90.48%)	21			
TNF-α 水平/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )( $\bar{x}\pm s$ )	24.15±4.83	20.12±4.02	75	$t=3.547$	0.001	
IL-6 水平/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )( $\bar{x}\pm s$ )	11.36±2.27	8.35±1.67	75	$t=5.792$	<0.001	
COMP 水平/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )( $\bar{x}\pm s$ )	6.73±1.42	7.85±1.57	75	$t=3.080$	0.003	
BALP 水平/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )( $\bar{x}\pm s$ )	2.85±0.57	3.21±0.64	75	$t=2.453$	0.017	
OPN 水平/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )( $\bar{x}\pm s$ )	30.65±6.13	35.28±7.06	75	$t=2.906$	0.005	

表 7 滑膜组织中 EGFR 的表达水平与膝骨关节炎患者临床病理特征间的关系分析

因素	EGFR		例数/例	统计检验值	P
	阳性(28 例)	阴性(47 例)			
年龄/岁( $\bar{x}\pm s$ )	53.61 $\pm$ 10.72	56.15 $\pm$ 11.23	75	$t=0.963$	0.339
性别	女/例	15(35.71%)	27(64.29%)	$\chi^2=0.107$	0.744
	男/例	13(39.39%)	20(60.60%)		
病程/年( $\bar{x}\pm s$ )	3.12 $\pm$ 0.62	3.64 $\pm$ 0.73	75	$t=3.151$	0.002
BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )( $\bar{x}\pm s$ )	21.79 $\pm$ 2.42	22.73 $\pm$ 2.53	75	$t=1.581$	0.118
患病部位	左膝/例	14(45.16%)	17(54.84%)	$\chi^2=2.421$	0.298
	右膝/例	7(25.93%)	20(74.07%)		
	双膝/例	7(41.48%)	10(58.82%)		
	轻度/例	11(47.83%)	12(52.17%)		
严重程度	中度/例	14(45.16%)	17(54.84%)	$\chi^2=6.662$	0.036
	重度/例	3(14.29%)	18(85.71%)		
TNF- $\alpha$ 水平/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )( $\bar{x}\pm s$ )	19.51 $\pm$ 3.90	24.71 $\pm$ 4.94	75	$t=4.753$	<0.001
IL-6 水平/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )( $\bar{x}\pm s$ )	9.12 $\pm$ 1.82	11.25 $\pm$ 2.25	75	$t=4.246$	<0.001
COMP 水平/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )( $\bar{x}\pm s$ )	7.92 $\pm$ 1.82	6.57 $\pm$ 1.31	75	$t=3.724$	<0.001
BALP 水平/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )( $\bar{x}\pm s$ )	3.24 $\pm$ 0.65	2.73 $\pm$ 0.55	75	$t=3.627$	0.001
OPN 水平/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )( $\bar{x}\pm s$ )	34.87 $\pm$ 6.97	29.16 $\pm$ 5.83	75	$t=3.811$	<0.001

3 讨论

骨关节炎是因为软骨细胞代谢发生改变,导致细胞外基质合成与降解平衡被破坏而引起的软骨退变性疾病,与炎症、衰老、代谢等多种因素有关,临床以膝骨关节炎较为常见<sup>[7-8]</sup>。膝骨关节炎在中老年人群中具有较高发病率,尤其是在老年人群中,临床可表现为关节疼痛、僵硬、畸形等关节功能障碍,严重者还会导致患者残疾<sup>[9]</sup>。因此,及早有效的诊断评估患者病情对改善患者生活质量、降低致残率有重要作用。

胰岛素样生长因子(IGF)系统在骨发育中有重要作用,可以促进骨细胞的增殖和骨的生成<sup>[10]</sup>。IGFBP2主要由生长板软骨细胞与成骨细胞产生,能抑制 IGF 系统的成骨与软骨细胞的增殖及细胞外基质合成,从而打破软骨细胞细胞外基质合成与降解的平衡状态,引起软骨代谢紊乱<sup>[11]</sup>。有研究表明,IGFBP2在多种肿瘤细胞中过表达,可促进肿瘤细胞的增殖、迁移和分化,加剧癌症进程<sup>[12]</sup>。骨关节炎是一种软骨细胞代谢障碍疾病<sup>[13]</sup>,因此 IGFBP2 可能与骨关节炎存在联系。陈明等<sup>[14]</sup>研究发现,IGFBP2 在大骨节病患者踝关节软骨中表达水平明显升高。本研究结果显示,膝骨关节炎患者滑膜组织中 IGFBP2 mRNA 表达水平显著高于健康滑膜组织,IGFBP2 蛋白阳性表达率显著高于健康滑膜组织,提示 IGFBP2 的异常表达可能与膝骨关节炎的发生有关。患者病程及疾病严重程度、体内炎症水平、软骨代谢水平与 IGFBP2 表达水平有关,提示 IGFBP2 表达水平与膝骨关节炎的进展及患者体内炎症水平有关,通过测定 IGFBP2 表达水平可以反映患者疾病严重程度。

EGFR 是表皮生长因子细胞增殖和信号转导的受体,具有酪氨酸激酶活性,能与生长因子家族成员结合,并激活其活性,从而促进细胞分裂增殖<sup>[15]</sup>。有研究表明,EGFR 在肿瘤进展中也发挥重要作用,可促进肿瘤细胞增殖和转移等,加速肿瘤进展<sup>[16]</sup>。EGFR 与相应配体结合,激活细胞质内多种信号传导途径,能够影响软骨细胞的生命过程,调节软骨细胞增殖和分化,促进平衡细胞外基质的合成与降解,因此 EGFR 在骨关节炎中有保护作用<sup>[17]</sup>。戴焱等<sup>[18]</sup>研究显示,青娥方能调节 MMP2/EGFR 通路,改善骨细胞功能。本研究结果显示,膝骨关节炎患者滑膜组织中 EGFR mRNA 表达水平显著低于健康滑膜组织,EGFR 蛋白阳性表达率显著低于健康滑膜组织,提示 EGFR 水平的异常表达可能与膝骨关节炎的发生有关。患者病程及疾病严重程度、体内炎症水平、软骨代谢水平与 EGFR 表达水平有关,提示 EGFR 表达水平与膝骨关节炎的进展及患者体内炎症水平有关,通过测定 EGFR 表达水平可以反映患者疾病严重程度。

综上所述,膝骨关节炎滑膜组织中 IGFBP2 水平升高、EGFR 水平降低,且两者呈现显著负相关性,IGFBP2 和 EGFR 水平可以反映患者疾病严重程度,在一定程度上为临床诊断膝骨关节炎提供参考依据。

参考文献

[1] HE L, PAN Y, YU J, et al. Decursin alleviates the aggravation of osteoarthritis via inhibiting PI3K-Akt and NF- $\kappa$ B signal pathway[J]. International Immunopharmacology, 2021, 97: 107657.

[2] 钱敏, 李宁, 谢兴文, 等. 膝关节骨性关节炎的中西医结合治疗进展[J]. 中医临床研究, 2021, 13(15): 54-56.

- [3] ZHENG L,ZHANG Z,SHENG P,et al. The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis[J]. Ageing Research Reviews,2020,66:101249.
- [4] 李琳,李琪,张林忠. 胰岛素样生长因子-1 对骨代谢调节的研究进展[J]. 实用骨科杂志,2021,27(8):732-735.
- [5] YANG M,ZHANG T,ZHANG Y,et al. MYLK4 promotes tumor progression through the activation of epidermal growth factor receptor signaling in osteosarcoma[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research:CR,2021,40(1):166.
- [6] 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会. 膝关节炎中西医结合诊疗指南[J]. 中华医学杂志,2018,98(45):3653-3658.
- [7] 安琪儿,张帅,江文字,等. 促进老年退行性骨关节炎软骨内源性修复的化合物研究进展[J]. 现代生物医学进展,2019,19(2):383-388.
- [8] ELSHEIKH M M A,EL-HAWA M A A,EL-SAADANY H M,et al. The effect of balance training in knee osteoarthritis[J]. Journal of Advances in Medicine and Medical Research,2020. DOI:10. 9734/jammr/2020/V32i2430775.
- [9] 赵立,吴宗辉,冉丽娟. 肌骨超声联合 X 线检查在老年膝骨关节炎临床诊断中的应用价值[J]. 中国老年学杂志,2018,38(23):5746-5749.
- [10] 邵佳乐,李志忠,周建,等. 低频脉冲电磁场通过 IGF-1R/NO 信号通路促进大鼠颅骨成骨细胞成熟及矿化[J]. 浙江大学学报(医学版),2019,48(2):158-164.
- [11] 邵婉珍,王森,郭雄. 胰岛素样生长因子结合蛋白-2 在骨软骨疾病发生发展中的作用[J]. 国外医学(医学地理分册),2017,38(3):302-304.
- [12] LI K,TANG Y,LI J,et al. Inhibition of hepatocyte carcinoma cell activity by pterostilbene via down-regulating insulin-like growth factor binding protein-2[J]. International Journal of Clinical and Experimental Medicine,2017,10(9):13152-13158.
- [13] ZHANG H,GE J,LU X. CircFADS2 is downregulated in osteoarthritis and suppresses LPS-induced apoptosis of chondrocytes by regulating miR-195-5p methylation[J]. Archives of Gerontology and Geriatrics,2021,96:104477.
- [14] 陈明,杨波,常彦海,等. 大骨节病患者踝关节软骨 IGF-1、IGFBP2 基因表达的特征及意义[J]. 中华地方病学杂志,2021,40(3):179-185.
- [15] 曾文波,兰生辉,蔡贤华,等. EGFR 信号通路在骨性关节炎研究中进展[J]. 中华老年骨科与康复电子杂志,2019,5(2):109-113.
- [16] PARK S,LEE S Y,KIM D,et al. Comparison of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for patients with lung adenocarcinoma harboring different epidermal growth factor receptor mutation types[J]. BMC Cancer,2021,21(1):52.
- [17] 王华松,兰生辉,庞炯宇,等. 抑制 EGFR 信号通路对骨折愈合早期骨内、外膜来源干细胞增殖、分化能力影响的研究[J]. 生物骨科材料与临床研究,2020,17(6):5-8.
- [18] 戴斌,李浩,范彦博. 青娥方调节 MMP2/EGFR 通路影响成骨细胞凋亡的实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志,2018,26(11):7-12.

(收稿日期:2021-11-10)

(上接第 27 页)

- [7] 徐向勇,余永斌. 血流变学指标血清炎症因子水平变化在骨折延迟愈合患者中的临床研究[J]. 河北医学,2020,26(5):810-815.
- [8] LIU Y Z,AKHTER M P,XIANG G,et al. Glucocorticoid-induced delayed fracture healing and impaired bone biomechanical properties in mice[J]. Clin Interv Aging,2018,13:1465-1474.
- [9] 薛徽,孙瑶. 影响骨折愈合的生物因素研究新进展[J]. 口腔医学,2018,38(11):1043-1047.
- [10] 胡小刚,王红祥,王巧娥,等. tP1NP、OCN 和  $\beta$ -CTX 在骨质疏松性骨折和骨关节炎老年患者唑来膦酸治疗前后变化[J]. 临床和实验医学杂志,2018,17(12):1299-1302.
- [11] 葛向荣,马红霞,林继红. 胫骨骨折患者术后血清 IGF-1, $\beta$ -CTX,CYR61 蛋白的表达与延迟愈合的关系[J]. 创伤外科杂志,2020,22(3):51-54.
- [12] 周伟,黄松,魏优秀. 四肢骨折延迟愈合患者血清 miR-206、IGF-1、sICAM-1 水平变化及诊断效能[J]. 山东医药,2020,60(30):22-26.
- [13] 闫献雨,赵治邦,樊文良,等. 血清黏附分子及微量元素与胫腓骨骨折延迟愈合的关系分析[J]. 海南医学院学报,2017,23(1):107-109.
- [14] 章坚林,于博,刘柱同. 胫骨骨折髓内钉固定围术期血清 FGF-2 和 IGF-1 水平联合预测其术后骨不连的价值[J]. 广东医学,2018,39(1):122-125.
- [15] 刘善明,赵元,陈黎兵,等. 胫骨骨折髓内钉固定术患者血清 FGF-2、IGF-1、sICAM-1 水平与骨折愈合的关系研究[J]. 创伤外科杂志,2019,21(11):846-849.

(收稿日期:2021-12-12)