

骨关节炎患者滑膜组织 sestrin2 mRNA、mTORC1 mRNA 表达水平及其与预后的关联性分析

付道通, 刘长杰, 张益民

基金项目: 山东省自然科学基金面上项目(编号:ZR2020MH094); 山东省自然科学基金项目(编号:ZR2019PH026)

作者单位: 261021 山东, 潍坊医学院临床医学学院(付道通, 刘长杰); 261000 山东, 潍坊市人民医院关节外科二病区(张益民)

作者简介: 付道通, 在读硕士研究生, 研究方向: 骨关节病及运动医学。E-mail: fudaotong163@163.com

通信作者: 张益民, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 骨关节病的诊治。E-mail: ymzh69@hotmail.com

[摘要] **目的** 分析骨关节炎患者滑膜组织 sestrin2 mRNA 和哺乳动物雷帕霉素复合物 1 (mTORC1) mRNA 的表达水平及其与预后的关联性。**方法** 招募 2019 年 10 月至 2022 年 10 月潍坊市人民医院收治的骨关节炎患者 120 例, 均接受膝关节置换术, 术中采集患者滑膜组织。根据患者术后 6 个月的 Lysholm 评分情况将其分为预后不良组(<70 分, 31 例)和预后良好组(≥ 70 分, 89 例)。采用实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)法检测滑膜组织 sestrin2 mRNA、mTORC1 mRNA 水平。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测患者术前关节液炎性标志物[白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]表达水平。通过 Pearson 相关性分析探讨滑膜组织 sestrin2 mRNA、mTORC1 mRNA 水平与关节液炎性标志物的相关性。通过多因素 logistic 回归分析患者术后预后不良的影响因素。通过受试者工作特征(ROC)曲线评估滑膜组织 sestrin2 mRNA、mTORC1 mRNA 水平预测骨关节炎患者预后的效能。**结果** 预后不良组 mTORC1 mRNA、IL-8、IL-6、TNF- α 水平显著高于预后良好组($P < 0.05$), sestrin2 mRNA 水平显著低于预后良好组($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示, 骨关节炎预后不良患者滑膜组织 sestrin2 mRNA 水平与关节液 IL-8、IL-6、TNF- α 水平均呈负相关($P < 0.05$), mTORC1 mRNA 水平与 IL-8、IL-6、TNF- α 水平均呈正相关($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示, 滑膜组织 mTORC1 mRNA 表达水平上升是促进骨关节炎患者预后不良发生的独立危险因素($P < 0.05$), 而较高水平的 sestrin2 mRNA 是抑制骨关节炎患者预后不良发生的保护因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 滑膜组织 sestrin2 mRNA、mTORC1 mRNA 水平能有效预测患者的预后情况($P < 0.05$), 且两者联合的预测效能更优[AUC(95% CI) = 0.906(0.848 ~ 0.963), $P < 0.001$], 灵敏度和特异度分别为 93.53%、78.76%。**结论** 滑膜组织 sestrin2 mRNA、mTORC1 mRNA 可作为骨关节炎患者预后评估的重要辅助指标。

[关键词] 骨关节炎; 滑膜组织; Sestrin2; 哺乳动物雷帕霉素复合物 1; 预后

[中图分类号] R 684.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2023)06-0580-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.06.10

Analysis on the expression levels of sestrin2 mRNA and mTORC1 mRNA in synovial tissues of patients with osteoarthritis and their correlations with prognosis FU Dao-tong, LIU Chang-jie, ZHANG Yi-min. School of Clinical Medicine, Weifang Medical College, Shandong 261021, China

[Abstract] **Objective** To analyze the expression levels of sestrin2 mRNA and mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) mRNA in synovial tissues of patients with osteoarthritis and their correlations with prognosis. **Methods** One hundred and twenty patients with osteoarthritis who were admitted to Weifang People's Hospital from October 2019 to October 2022 were recruited, all of whom underwent knee replacement, and their synovial tissues were collected during the operation. According to the patients' Lysholm scores 6 months after operation, they were divided into poor prognosis group(<70 points, 31 cases) and good prognosis group(≥ 70 points, 89 cases). Quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the levels of sestrin2 mRNA and mTORC1 mRNA in the synovial tissues. The expression levels of joint fluid inflammatory markers[interleukin-8(IL-8), interleukin-6(IL-6),

tumor necrosis factor- α (TNF- α)] were detected using enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) method. Pearson correlation analysis was used to investigate the correlations of sestrin2 mRNA and mTORC1 mRNA levels in the synovial tissues with the inflammatory markers in the articular fluid. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of postoperative poor prognosis in the patients. The efficacy of the sestrin2 mRNA and mTORC1 mRNA levels in the synovial tissues in predicting the prognosis of the osteoarthritis patients was evaluated by receiver operating characteristic(ROC) curve. **Results** The levels of mTORC1 mRNA, IL-8, IL-6 and TNF- α in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group($P<0.05$), and the level of sestrin2 mRNA in the poor prognosis group was significantly lower than that in the good prognosis group($P<0.05$). The results of Pearson correlation analysis showed that the sestrin2 mRNA level in the synovial tissues of the patients with poor prognosis of osteoarthritis was negatively correlated with IL-8, IL-6 and TNF- α levels in the joint fluid($P<0.05$), and the patients' mTORC1 mRNA level was positively correlated with IL-8, IL-6 and TNF- α levels($P<0.05$). The results of multivariate logistic regression analysis showed that the increased expression level of mTORC1 mRNA in the synovium tissues was an independent risk factor for promoting poor prognosis in the osteoarthritis patients($P<0.05$), while the higher level of sestrin2 mRNA was a protective factor for inhibiting poor prognosis in the osteoarthritis patients($P<0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the levels of sestrin2 mRNA and mTORC1 mRNA in the synovial tissues could effectively predict the prognosis of the patients($P<0.05$), and the predictive efficacy of the combination of the two indicators was better[AUC(95% CI)=0.906(0.848-0.963), $P<0.001$]. The sensitivity and specificity were 93.53% and 78.76%, respectively. **Conclusion** Sestrin2 mRNA and mTORC1 mRNA in the synovial tissues can be used as important auxiliary indicators for the prognosis evaluation of patients with osteoarthritis.

[Key words] Osteoarthritis; Synovial tissue; Sestrin2; Mammalian target of rapamycin complex 1(mTORC1); Prognosis

骨关节炎是临床最常见的退行性疾病,也是老年人残疾的主要原因,为患者及其家庭带来巨大的健康和经济负担^[1-2]。目前,临床尚无标准的关节炎治疗方法,其治疗目的主要是延缓疾病进展、缓解疼痛,部分患者最终可能会发展为终末期^[3]。因此,目前亟需寻找骨关节炎预后相关生物标志物,以促进高危患者的早期筛查和干预,改善患者预后。既往研究显示,sestrin2 过表达可增加磷酸腺苷(adenosine monophosphate,AMP)激活蛋白激酶信号的活性,恢复线粒体生物发生并抑制神经炎症,进而减轻骨关节炎疼痛^[4]。哺乳动物雷帕霉素复合物 1(mammalian target of rapamycin complex 1,mTORC1)可协调骨关节炎颞下颌关节软骨细胞的自噬和凋亡信号,与骨关节炎的发生、

发展密切相关^[5]。鉴此,本研究旨在分析骨关节炎患者滑膜组织 sestrin2 mRNA、mTORC1 mRNA 的表达水平及其与患者预后的关联性,以期为临床治疗方案的制定提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 招募 2019 年 10 月至 2022 年 10 月潍坊市人民医院收治的骨关节炎患者 120 例,均接受膝关节置换术,根据患者术后 6 个月的 Lysholm 评分情况将其分为预后不良组(<70 分,31 例)和预后良好组(≥70 分,89 例)^[6]。两组基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。本研究获医院医学伦理委员会批准(19Z0235),患者知情同意参与。

表 1 两组基线资料比较[($\bar{x}\pm s$),n(%)]

组别	例数	性别		年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m ²)	吸烟史	饮酒史	高血压病	高脂血症	糖尿病	患病侧	
		男	女								左肢	右肢
预后良好组	89	45(50.56)	44(49.44)	55.84±8.13	22.35±1.86	40(44.94)	12(13.48)	14(15.73)	7(7.87)	6(6.74)	42(47.19)	47(52.81)
预后不良组	31	16(51.61)	15(48.39)	55.92±8.36	22.40±1.82	14(45.16)	4(12.90)	5(16.13)	3(9.68)	2(6.45)	14(45.16)	17(54.84)
χ^2	-	0.010		0.047	0.130	0.000	0.007	0.003	0.099	0.003	0.038	
P	-	0.920		0.963	0.897	0.983	0.935	0.958	0.753	0.956	0.845	

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)经 CT 或彩色多普勒超声检查,符合《骨关节炎诊疗指南(2018 年版)》^[7]中关于骨关节炎的诊断标准;(2)单侧病变;

(3)患者临床资料及随访资料完整。排除标准:(1)合并骨结核、骨肿瘤或其他骨代谢异常疾病者;(2)合并其他急慢性炎症性疾病、免疫系统疾病、感染性疾

病者;(3)有类风湿性关节炎者;(4)认知障碍或精神异常疾病者。

1.3 治疗方法 参考《骨关节炎诊疗指南(2018年版)》^[7]对研究对象进行膝关节置换术治疗。患者取平卧位,行持续硬膜外联合蛛网膜下腔阻滞麻醉。患肢安装止血带,于膝前正中取切口,采集滑膜组织(0.2 cm×0.2 cm),切除后方所有骨赘,于股骨远端截骨,髓内定位。于股骨远端切入开口,长杆置入深度需达股骨峡部,短杆置入深度约为20 cm。行胫骨平台截骨,骨水泥固定。

1.4 滑膜组织 sestrin2 mRNA、mTORC1 mRNA 水平检测 采用超声波粉碎滑膜组织后于无菌环境中加入磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffered saline,PBS)进行研磨,制成匀浆后以3 000 r/min离心15 min,取上清液转移至干燥洁净EP管中,-80℃保存备检。应用RNA提取试剂盒(上海瓦兰生物科技有限公司)提取滑膜组织的总RNA,后采用反转录试剂盒(上海联硕生物科技有限公司)将其反转录得cDNA,并以cDNA为模板进行实时荧光定量聚合酶链式反应(quantitative real-time polymerase chain reaction,qRT-PCR)。qRT-PCR反应参数:95℃预变性5 min;95℃变性30 s,60℃退火30 s,72℃延伸30 s,共40个循环。所用引物序列见表2。以GAPDH为内参,通过 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算sestrin2 mRNA、mTORC1 mRNA的相对表达量。

表2 引物序列

引物名	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
sestrin2	TGAGCACATGACACAGTGA	CTCACTGCGACTACCAGCGTGC
mTORC1	GCGGTACATGAGAGGAGCGC	CAGTAGACACGTAGCACACGT
GAPDH	GCCTGTAGCTATCTTAGCAGC	CGTGCCTGACCGTACACGTGAG

1.5 关节液炎性标志物检测 于患者入院后24 h内无菌抽取关节液1 ml,3 000 r/min离心10 min后取上清液。采用酶联免疫吸附(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)法检测关节液白细胞介素-8(interleukin-8,IL-8)、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)的表达水平,检测试剂盒购自武汉华尔纳生物科技有限公司,实验操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.6 统计学方法 应用SPSS25.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验。计数资料以例数(百分率)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Pearson相关性分析探讨滑膜组织sestrin2 mRNA、mTORC1 mRNA水平与关节液炎性标志物的相关性。

采用多因素 logistic 回归分析探讨患者术后预后不良的影响因素。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线评估滑膜组织 sestrin2 mRNA、mTORC1 mRNA 水平预测骨关节炎患者预后的效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组滑膜组织 sestrin2 mRNA、mTORC1 mRNA 及关节液炎性标志物表达水平比较 预后不良组 mTORC1 mRNA、IL-8、IL-6、TNF-α 水平显著高于预后良好组($P < 0.05$),sestrin2 mRNA 水平显著低于预后良好组($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组滑膜组织 sestrin2 mRNA、mTORC1 mRNA 及关节液炎性标志物表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	sestrin2 mRNA	mTORC1 mRNA	IL-8 (ng/L)	IL-6 (ng/L)	TNF-α (ng/L)
预后良好组	89	1.02 ± 0.22	1.01 ± 0.20	6.04 ± 1.20	13.55 ± 2.10	0.54 ± 0.10
预后不良组	31	0.74 ± 0.15	1.38 ± 0.32	14.89 ± 2.37	60.87 ± 15.42	2.19 ± 0.46
t	-	6.566	7.506	26.828	28.420	31.967
P	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 骨关节炎预后不良患者滑膜组织 sestrin2 mRNA、mTORC1 mRNA 与关节液炎性标志物的相关性分析结果 Pearson 相关分析结果显示,骨关节炎预后不良患者滑膜组织 sestrin2 mRNA 水平与关节液 IL-8、IL-6、TNF-α 水平均呈负相关($P < 0.05$),mTORC1 mRNA 水平与 IL-8、IL-6、TNF-α 水平均呈正相关($P < 0.05$)。见表4。

表4 骨关节炎预后不良患者滑膜组织 sestrin2 mRNA、mTORC1 mRNA 与关节液炎性标志物的 Pearson 相关分析结果

指标	sestrin2 mRNA		mTORC1 mRNA	
	r	P	r	P
IL-8	-0.498	<0.001	0.489	<0.001
IL-6	-0.502	<0.001	0.497	<0.001
TNF-α	-0.494	<0.001	0.501	<0.001

2.3 影响骨关节炎患者预后不良的多因素 logistic 回归分析结果 以骨关节炎患者预后情况为因变量(预后不良=1,预后良好=0),以滑膜组织 sestrin2 mRNA、mTORC1 mRNA,以及关节液 IL-8、IL-6、TNF-α 为自变量进行多因素 logistic 回归分析。结果显示,滑膜组织 mTORC1 mRNA 表达水平上升是促进骨关节炎患者预后不良发生的独立危险因素($P < 0.05$),而较高水平的 sestrin2 mRNA 是抑制骨关节炎患者预后不良发生的保护因素($P < 0.05$)。见表5。

表 5 影响骨关节炎患者预后不良的多因素
logistic 回归分析结果

变 量	B	SE	Wald	P	OR(95% CI)
sestrin2 mRNA	-0.226	0.082	7.572	0.006	0.798 (0.680 ~ 0.937)
mTORC1 mRNA	1.040	0.305	11.617	0.001	2.828 (1.555 ~ 5.142)
IL-8	0.101	0.172	0.343	0.558	1.106 (0.789 ~ 1.549)
IL-6	0.123	0.225	0.299	0.584	1.131 (0.728 ~ 1.758)
TNF-α	0.130	0.122	1.138	0.286	1.139 (0.897 ~ 1.447)

2.4 滑膜组织 sestrin2 mRNA、mTORC1 mRNA 水平对骨关节炎患者预后的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,滑膜组织 sestrin2 mRNA、mTORC1 mRNA 水平能有效预测患者的预后情况($P < 0.05$),且两者联合的预测效能更优[$AUC(95\% CI) = 0.906(0.848 \sim 0.963)$, $P < 0.001$],灵敏度和特异度分别为 93.53%、78.76%。见表 6,图 1。

表 6 滑膜组织 sestrin2 mRNA、mTORC1 mRNA 水平预测骨关节炎患者预后的 ROC 曲线分析结果

指 标	AUC(95% CI)	P	最佳 截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
sestrin2 mRNA	0.817(0.742 ~ 0.892)	<0.001	0.86	74.24	58.46
mTORC1 mRNA	0.813(0.714 ~ 0.911)	<0.001	1.27	61.37	94.41
两指标联合	0.906(0.848 ~ 0.963)	<0.001	-	93.53	78.76

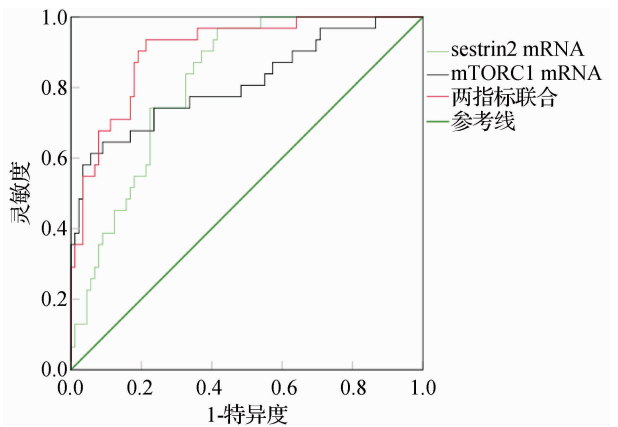


图 1 滑膜组织 sestrin2 mRNA、mTORC1 mRNA 水平预测骨关节炎患者预后的 ROC 曲线图

3 讨论

3.1 骨关节炎作为一种非炎性滑膜关节退行性疾病,影响全球 60 岁以上 10% 的男性和 16% 的女性,其主要特征是软骨破坏、软骨下骨损伤、滑膜炎和骨赘形成^[8]。骨关节炎的发生与年龄、劳损、创伤等多种因素有关,但确切病因及发病机制尚不清楚^[9]。

骨关节炎可涉及身体各部位关节,包括身体承重关节膝关节、髋关节和脊柱,严重影响关节的正常功能和患者生活质量,严重时甚至会导致残疾^[10]。由于目前缺乏骨关节炎早期诊断及预后预测的有效方法,使得许多患者确诊时疾病已发展至终末期,需行关节置换手术,给患者带来较大的负担^[11-12]。

3.2 sestrin2 是一种高度保守的蛋白分子,位于编码基因 6 号染色体,属于 sestrin 家族。其不仅参与调控心血管疾病,而且在癌症、椎间盘退变、神经退行性疾病的发生、发展中也发挥了重要作用^[13]。sestrin2 是一种应激反应蛋白,可调控 AMP 激活蛋白激酶-mTORC1 通路,对抗氧化应激和抗细胞毒性有细胞保护作用^[14]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种高度保守的蛋白激酶,其中 mTORC1 是雷帕霉素的敏感靶点,与细胞自噬密切相关^[15-16]。本研究结果显示,滑膜组织中 sestrin2 mRNA 呈低表达,mTORC1 mRNA 呈高表达,推测 sestrin2、mTORC1 参与骨关节炎疾病进展的可能机制为:(1)低表达 sestrin2 对 mTORC1 的抑制作用降低,骨关节炎患者体内抗氧化应激和抗炎症作用降低,炎症及其诱导的分解代谢作用使软骨功能改变,导致疾病进展。既往研究表明,炎症及其诱导的分解代谢作用可导致软骨细胞数量减少、软骨功能改变、软骨细胞外基质进一步分解,进而在骨关节炎的疾病进展中发挥重要作用^[17-18]。(2)sestrin2 表达降低,使得其抑制细胞凋亡和软骨细胞外基质降解的功能减弱。Tu 等^[19]研究发现,sestrin2 可通过抑制 mTORC1 和激活 AMP 激活蛋白激酶信号活性增强自噬,进而抑制应激诱导的细胞凋亡和细胞外基质降解。另外,本研究结果显示,滑膜组织 sestrin2 mRNA、mTORC1 mRNA 水平与关节液炎性标志物均具有显著相关性。分析认为这一现象可能是由于骨关节炎患者机体强烈的炎症级联反应通过细胞因子网络系统,启动了滑膜组织的成骨功能。既往文献报道显示,炎症因子 IL-8、IL-6、TNF-α 水平均与骨关节炎患者关节功能及临床症状严重程度相关^[20],进一步佐证了 sestrin2、mTORC1 与骨关节炎发生、发展的关联性。提示在临床治疗骨关节炎时,临床医师不仅需要重视控制炎症反应,亦应关注软骨细胞数量以及软骨功能的改变情况。

3.3 本研究结果显示,滑膜组织 sestrin2 mRNA、mTORC1 mRNA 水平均可有效预测骨关节炎患者的预后情况,且二者联合的预测效能更高,灵敏度和特异度分别达 93.53%、78.76%。据此,对于滑膜组织 sestrin2 mRNA 相对表达量低于 0.86、mTORC1 mRNA 高于 1.27 的

骨关节炎患者,临床医师应予以重视,积极调整治疗方案以改善患者预后。

综上所述,滑膜组织 *sestrin2* mRNA 表达水平降低、*mTORC1* mRNA 表达水平升高与骨关节炎患者预后不良相关,这为临床早期诊治提供了新思路。但对于 *sestrin2* 和 *mTORC1* 诱发骨关节炎的具体机制尚需进一步研究验证。

参考文献

- [1] Vincent TL, Alliston T, Kapoor M, et al. Osteoarthritis pathophysiology: therapeutic target discovery may require a multifaceted approach [J]. *Clin Geriatr Med*, 2022,38(2):193–219.
- [2] Hawker GA, King LK. The burden of osteoarthritis in older adults[J]. *Clin Geriatr Med*, 2022,38(2):181–192.
- [3] Osburn SC, Romero MA, Roberson PA, et al. Effects of end-stage osteoarthritis on markers of skeletal muscle Long Interspersed Element-1 activity[J]. *BMC Res Notes*, 2022,15(1):245.
- [4] Sun J, Song FH, Wu JY, et al. Sestrin2 overexpression attenuates osteoarthritis pain via induction of AMPK/PGC-1 α -mediated mitochondrial biogenesis and suppression of neuroinflammation[J]. *Brain Behav Immun*, 2022,102:53–70.
- [5] Yang H, Wen Y, Zhang M, et al. *mTORC1* coordinates the autophagy and apoptosis signaling in articular chondrocytes in osteoarthritic temporomandibular joint[J]. *Autophagy*, 2020,16(2):271–288.
- [6] Smith HJ, Richardson JB, Tennant A. Modification and validation of the Lysholm Knee Scale to assess articular cartilage damage[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009,17(1):53–58.
- [7] 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.
- [8] Zhang S, Xu H, He B, et al. Mid-term prognosis of the stromal vascular fraction for knee osteoarthritis: a minimum 5-year follow-up study[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022,13(1):105.
- [9] Nedunchezhiyan U, Varughese I, Sun AR, et al. Obesity, inflammation, and immune system in osteoarthritis[J]. *Front Immunol*, 2022,13:907750.
- [10] 羊鹏飞,高鹏,李跃军,等. 骨关节炎患者滑膜组织中基质金属蛋白酶 3 和半乳糖凝集素 3 的表达及相关性[J]. *中国组织*

工程研究,2019,23(23):3616–3622.

- [11] 童磊,贾锋,范丽,等. 膝关节滑液白细胞介素 1 β 、白细胞介素 17、前列腺素 E₂ 含量与老年膝骨关节炎预后的关系研究[J]. *中医正骨*, 2022,34(1):33–36,40.
- [12] 王宏润,李宏宇,金先跃,等. 体外冲击波联合中药独活寄生汤治疗膝关节骨性关节炎的临床研究[J]. *中国临床新医学*, 2020,13(1):52–56.
- [13] 杨永,杨树森. 应激诱导蛋白 Sestrin2 在多种病理过程中的作用研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021,41(2):410–414.
- [14] Yang Y, Guo G, Zhou W, et al. Sestrin2 protects against bavachin induced ER stress through AMPK/*mTORC1* signaling pathway in HepG2 cells[J]. *J Pharmacol Sci*, 2021,145(2):175–186.
- [15] Ko FC, Kobelski MM, Zhang W, et al. Phosphate restriction impairs *mTORC1* signaling leading to increased bone marrow adipose tissue and decreased bone in growing mice[J]. *J Bone Miner Res*, 2021,36(8):1510–1520.
- [16] 招文华,任辉,沈耿杨,等. *mTORC1* 抑制自噬调控 Wnt/ β -catenin 信号通路在激素环境下对 MC3T3-E1 成骨分化的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022,28(1):16–20.
- [17] Bhattacharjee M, Escobar Ivirico JL, Kan HM, et al. Injectable amnion hydrogel-mediated delivery of adipose-derived stem cells for osteoarthritis treatment[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022,119(4):e2120968119.
- [18] Wood MJ, Miller RE, Malfait AM. The genesis of pain in osteoarthritis: inflammation as a mediator of osteoarthritis pain[J]. *Clin Geriatr Med*, 2022,38(2):221–238.
- [19] Tu J, Li W, Li S, et al. Sestrin-mediated inhibition of stress-induced intervertebral disc degradation through the enhancement of autophagy[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018,45(5):1940–1954.
- [20] 赵丽莉,高宇,梁湔,等. 滑膜组织 Galectin-3、BMP-2 蛋白在骨关节炎患者中的表达及临床价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020,12(5):606–610.

[收稿日期 2023-02-02][本文编辑 余军韦颖]

本文引用格式

付道通,刘长杰,张益民. 骨关节炎患者滑膜组织 *sestrin2* mRNA、*mTORC1* mRNA 表达水平及其与预后的关联性分析[J]. *中国临床新医学*, 2023,16(6):580–584.