

中性粒细胞在膝关节骨性关节炎中的相关性研究



刘 昕¹, 郭佳军¹, 马红娥¹, 张文贤²

1. 甘肃中医药大学中医临床学院 (兰州 730000)
2. 甘肃中医药大学附属医院老年骨科 (兰州 730000)

【摘要】 膝关节骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 作为一种严重损害生活质量的慢性残疾性疾病, 患病后会使得关节软骨退化同时引发软骨下骨重塑, 导致膝关节疼痛、僵硬及功能受限, 是常见的骨关节疾病之一。KOA 作为炎症性疾病, 病因同时涉及到修复和降解机制。中性粒细胞作为强大的天然免疫效应细胞, 可以精确调节血液和组织的功能, 是关节损伤后首先进入滑膜的免疫细胞, 是关节炎症和软骨破坏的重要因素, 其活性是判断 KOA 进展的必要条件。本文聚焦 KOA 影响因素、其与中性粒细胞和巨噬细胞的关系、KOA 的病理机制等方面, 以期为 KOA 治疗提供参考。

【关键词】 膝关节骨性关节炎; 中性粒细胞; 微小 RNA; 外泌体; 治疗

Correlation study of neutrophils in knee osteoarthritis

LIU Xin¹, GUO Jiajun¹, MA Hong'e¹, ZHANG Wenxian²

1. Clinical College of Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Department of Geriatric Orthopedics, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: ZHANG Wenxian, Email: doczhangwx@163.com

【Abstract】 Knee osteoarthritis (KOA), as a chronic disability disease that seriously damages the quality of life, will degrade articular cartilage and lead to subchondral bone remodeling, resulting in knee pain, stiffness and limited function. It is one of the most common bone and joint diseases. As an inflammatory disease, the etiology of KOA involves both repair and degradation mechanisms. Neutrophils, as powerful natural immune effector cells that can precisely regulate the function of blood and tissue. It is the first immune cells to enter the synovial membrane after joint injury and is an important factor in joint inflammation and cartilage destruction, and its activity is necessary for the progression of KOA. This article focus on KOA influencing factors, its relationship with neutrophils and macrophages, and the pathological mechanisms of KOA, so as to providing reference for KOA treatment.

【Keywords】 Knee osteoarthritis; Neutrophils; MicroRNAs; Exosomes; Treatment

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202310057

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目 (82060877)

通信作者: 张文贤, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, Email: doczhangwx@163.com

骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种最常见的影响身体关节的退行性肌肉骨骼疾病, 膝关节骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是 OA 在膝关节的具体表现^[1], 近年, 由于人口老龄化加速, 导致 KOA 患者在全球范围内不断增加^[2]。目前, 已知造成疾病的危险因素有衰老、肥胖、性别、遗传因素和创伤等^[3]。KOA 病理因素复杂, 对膝关节软骨、软骨下骨、滑膜、韧带和半月板等整体结构变化有一定影响, 因此了解 KOA 的病因、病理情况, 才能更好地在日后的防治中起到积极作用^[4]。中性粒细胞作为强大的天然免疫效应细胞, 可以精确调节血液和组织的功能, 是关节损伤后首先进入滑膜的免疫细胞, 是关节炎和软骨破坏的重要因素^[5-6]。本文通过汇总中性粒细胞参与 KOA 病理生理学变化过程, 总结中性粒细胞通过促炎机制加速 KOA 的进程, 有助于了解中性粒细胞的作用机制, 从而为抑制 KOA 病理进程、帮助重建膝关节内稳态及后续治疗提供新思路。

1 膝关节骨性关节炎的影响因素

年龄是 KOA 发展的重要危险因素之一。研究发现, 60~69 岁人群 KOA 患病率最高, 到 70 岁后患病率呈阶段性回落, 推测可能与年龄增大减少繁重的体力活动有关^[7-8]。因此, 减少繁重体力活动或许能减轻膝关节负荷, 从而减少 KOA 的发生。但弗雷明汉心脏研究 (Framingham heart study) 调查发现, 60~90 岁的成人中有症状的 OA 发病率为 9.5%, 放射学诊断 KOA 的患病率为 33%, 其中 7.6% 的患者年龄小于 70 岁, 15.8% 的患者超过 80 岁, KOA 患病率随年龄增长呈增加趋势^[9-10]。

性别也是 KOA 的影响因素之一。有研究显示, 50~60 岁的女性 KOA 发生率是同年龄段男性的 3.5 倍, 雌激素具有影响软骨细胞活性的作用, 雌激素水平下降导致骨量增加, 从而加重膝关节负荷^[11]。月经周期和激素波动会导致关节松弛, 增加女性关节损伤风险, 从而增加 OA 患病风险^[12]。但绝经期对 KOA 影响的具体机制尚不明确, 还需进一步研究。

生活方式亦对 KOA 患病率有一定影响。研究证实, 肥胖是影响 KOA 发生的关键因素。日常活动中, 膝关节负荷是体重的 2~3 倍^[12], 当

体重增加后, 膝关节负荷随之增大而出现应力损伤^[8]。研究发现女性体重降低 5 kg, KOA 患病率降低 50%^[13]。此外, 多余的脂肪组织会引起机体激素水平变化、生长因子增加等一系列促炎反应, 对膝关节软骨及软骨下骨产生不良影响, 从而导致 KOA 的发生^[14]。

职业和 KOA 患病率也有一定相关性。研究发现, 需要重复下蹲动作的工作, 会导致关节内部压力增大, 并使膝关节长期受到冲击力或扭力, 从而提高 KOA 患病风险^[15]。有较大强度体力运动的运动员、需要走路时搬运的工人和军人 KOA 患病率也相应增加^[16-17]。近年来随着 KOA 患病率上升, KOA 患者广泛分布在各个行业中, 因此了解 KOA 潜在机制至关重要。

2 膝关节骨性关节炎与中性粒细胞和巨噬细胞的关系

OA 患者关节中可以检测到巨噬细胞和中性粒细胞, 巨噬细胞分泌金属蛋白酶和炎症细胞因子, 中性粒细胞分泌中性粒细胞弹性蛋白酶 (neutrophil elastase, NE) 在内的降解蛋白酶, 此过程会促进 OA 进程, 损伤关节软骨^[18]。关节滑液和滑膜组织中含有巨噬细胞、中性粒细胞、T 细胞等, 其中巨噬细胞含量最多, 中性粒细胞分布较广。大部分中性粒细胞分布在关节滑液中, 约占 26%, 只有 8% 分布于其他组织, 约 35% 的 KOA 患者可在滑膜中检测出中性粒细胞, 含量与性别差异无关。NE 可以在早期、中期 KOA 患者的关节滑膜中检测出来, 但无法在正常人的关节滑膜中检测到^[19]。中性粒细胞与滑液在关节中发生反应, 中性粒细胞与淋巴细胞的比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) 可以反映 OA 进展, 晚期 KOA 患者的 NLR 数值会显著增高^[20]。巨噬细胞具有可塑性, 不同的刺激下能使尚未分型的成熟巨噬细胞发生分型极化, 已分化的巨噬细胞之间可以相互转化。而间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 具有潜在的抗炎和免疫调节作用, 它不仅能抑制 M1 型巨噬细胞活性, 还能诱导 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞极化, 使 M2 型巨噬细胞功能进一步活化, 抗炎因子生成增多, 促炎因子生成减少, 由组织促炎反应向抗炎反应调节, 进而改善失控性炎症反应^[19, 21]。为阐明中性粒细胞在 KOA 进

展中的作用与具体机制变化, 还需进一步研究中性粒细胞和 KOA 分子的相关性。

3 膝关节骨性关节炎病理机制

KOA 初始阶段表现为软骨细胞增殖、肥大, 促进软骨细胞基质合成等。关节的慢性炎症反应是 KOA 发生发展的重要因素, 中性粒细胞在此过程中发挥着重要作用。滑膜囊中的中性粒细胞帮助趋化因子分泌, 抑制软骨细胞活动, 形成 NE 促进 KOA 的炎症进程^[22]。

3.1 软骨退化

目前, 骨与软骨先后变化结果尚不明确, KOA 的病理生理学作用尚需进一步探索^[8]。膝关节软骨由软骨细胞构成, 软骨细胞分泌细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), 能够承受生物力学压力, 为软骨提供弹性和抗压力的能力^[1-2], 正常情况下, 软骨细胞维持关节内稳态。在 KOA 发病过程中, 软骨细胞会通过分解代谢蛋白酶, 介导炎症反应, 诱导 ECM 增殖和分化, 使软骨损伤^[3,8], 受损后的软骨难以修复^[23]。

骨髓 MSCs 可以分化软骨细胞并增强其增殖能力, 辅助造血分化的同时进行自我更新, 通过白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 减少中性粒细胞凋亡^[24]。骨骼发育过程中, 转录因子调节 MSCs, 通过信号通路传导进入软骨细胞, 受 Runx2 转录因子正调控作用, 在软骨内骨化并使其增殖和肥大。软骨细胞增殖区产生 VI 型胶原并在这个过程中提供软骨内钙化的基础结构^[7,25]。骨重塑过程中, 基质金属蛋白酶-13 (matrix metalloproteinase-13, MMP-13) 加速破骨细胞和软骨细胞的活性吸收^[26]。

成骨细胞起源于 MSCs, 可以调控前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 和 IL-6。PGE2 和 IL-6 的分泌水平与骨保护素表达呈正相关, 与核转录因子 κ B (NF- κ B) 受体活化因子配体 (receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL) 表达呈负相关^[27]。研究表明, 当成骨细胞表达较低时, 其骨吸收效率更高^[26]。成骨细胞会分泌 RANKL, 作为一种启动破骨前体细胞向破骨细胞分化的重要因子, RANKL 会与破骨前体细胞表面受体结合, 从而产生破骨细胞^[6,27]。中性粒细胞诱导破骨细胞前体分泌 RANKL 来激活破骨细胞, 从而促进骨吸收作用。骨形成和重塑主要由软骨细胞、成骨细胞和破骨细胞控制。软骨细胞积累软骨基质,

钙化并形成钙化骨。骨祖细胞经过骨钙素诱导分化成为成骨细胞。骨桥蛋白 (OPN) 封闭破骨细胞之间的区域, 为骨骼提供抗压强度的 I 型胶原和骨唾液酸蛋白 (BSP), 将成骨细胞与 ECM 结合。当 MSCs 分化为成骨细胞时, 分泌细胞集落刺激因子 (CSF) 并产生骨保护素 (OPG), 隔离 RANKL 竞争性结合, 帮助破骨细胞发育^[2,26]。

随着 KOA 发展, 肥厚的软骨细胞在退变区凋亡增加, 并停止增殖正常的软骨细胞, 软骨细胞凋亡后使软骨下骨硬化及矿化、生成骨赘, 形成不可逆的软骨退行性变。KOA 晚期, 软骨细胞增殖、分化受限变小, 关节表面及半月板会显示出退化过程的纤维性颤动。研究认为造成 KOA 软骨不可逆的损伤可能是过度激活了 MMP-13。中性粒细胞通过释放 NE, 可以在体外快速降解软骨胶原蛋白并激活潜在的 MMP-13^[28], NE 只需 4 h 即可破坏软骨结构, 并导致疼痛发生^[7,29]。NE 可以抑制软骨细胞的增殖, 通过激活半胱天冬酶-3 诱导 DNA 变性, 同时诱导 β 受体引起线粒体内钙离子的释放, 影响线粒体膜电位, 刺激细胞膜上的受体, 引起细胞内环磷酸腺苷 (cAMP) 的积累, 进而通过 AMP 激酶 (AMPK) 通路抑制线粒体的呼吸功能, 降低膜电位并增加细胞内活性氧 (ROS) 以促进细胞凋亡^[30]。

炎症反应及骨重建的过程会引起 B 淋巴细胞和巨噬细胞增多, 导致骨硬化。骨硬化后软骨通过增加表面积来承担关节的应力负担, 最终导致骨赘形成。随着 KOA 炎症程度加重, 关节中 T 细胞和中性粒细胞的水平增加^[31]。研究发现, 创伤性 OA 小鼠模型中巨噬细胞耗竭时, 受伤关节无法恢复, 表明巨噬细胞可以抑制中性粒细胞失衡造成的损伤, 有一定抗炎作用^[31]。另外, NE 通过活化蛋白酶激活受体 2 (protease-activated receptor 2, PAR-2) 参与骨的发育, PAR-2 与骨赘形成正相关, 提示 NE 可增强 PAR-2 的活性, 减少 KOA 软骨损伤^[32]。

以上研究表明, 中性粒细胞对于关节软骨的修复有重要作用, 其在 KOA 进程中表现出异常活性, 这种异常可能由应力介导的关节内通道感觉信号在传导时激活中性粒细胞, 导致软骨退行性变^[33]。

3.2 滑膜组织

滑膜组织的低度慢性炎症在 KOA 病理进程

中起核心作用，中枢免疫机制失调导致滑膜组织破坏和炎症反应增加是 KOA 慢性疼痛的潜在因素。KOA 作为由炎症引发的多因素复杂关节病，据现有研究表明，中性粒细胞在滑膜炎中发挥重要作用^[5,33]。KOA 滑膜炎发生时，会产生单核细胞侵袭、囊膜纤维化、血管翳生成和滑膜增生等一系列组织学变化。

ECM 受损、细胞应激后，通过 Toll 样受体（TLRs）激活先天免疫系统和 NF- κ B，产生巨噬细胞、特质颗粒白细胞和淋巴细胞，经过募集作用使炎症因子发挥重要作用，诱导软骨细胞的分解代谢^[29]。中性粒细胞是最先渗入滑膜的免疫细胞，巨噬细胞是滑膜和滑膜液中含量最丰富的细胞^[5]。在 OA 免疫细胞中，中性粒细胞数量较少，但其细胞毒性可能最显著。中性粒细胞中的 NE 与 OA 严重程度有关，NE 可以促进中性粒细胞等免疫细胞在 ECM 中的迁移，加剧炎症反应^[34]。

免疫细胞、成纤维细胞和结缔组织为关节滑液提供能量，关节滑液中的 MMP-9 和中性粒细胞明胶酶相关的脂质运载蛋白通过中性粒细胞形成复合物，参与促炎和免疫调节作用，使促炎和抗炎处于一个复杂平衡的状态，共同促进软骨降解^[5]。从关节滑液中发现了嗜中性粒细胞因子包括 IL-1 β 、IL-6、IL-21、IL-22、IL-23、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）和转化生长因子- β （TGF- β ）^[5,8,35]。此外，IL-7 会在滑膜组织中升高，引起中性粒细胞溶解^[33,35]。

KOA 炎症是软骨修复和降解过程中的结合，抑制某一种细胞因子对 KOA 的病理进程没有明显改善作用^[36]。例如，KOA 患者关节中 TNF- α 刺激软骨细胞分解代谢，使用 TNF 抑制剂可能对疼痛和功能有所改善，但并不能改变 KOA 病理状态^[32,37]，表明利用细胞因子作为 KOA 治疗靶点，需要了解 KOA 发病机制中所有细胞因子间的相互作用。

3.3 外泌体

外泌体是一种来自体液和细胞的细胞外微泡，携带蛋白质、DNA、RNA 等生物大分子与其表面受体结合，使信号在细胞间传递。因此，外泌体在免疫调节、疾病发生发展和治疗中发挥重要作用^[38]。外泌体广泛存在于各种细胞中，由 MSCs、骨细胞或软骨细胞开发的外泌体可以促进骨和软骨再生。

外泌体中包含许多重要的生物分子，例如蛋白质、核酸、脂质、糖类等，这些生物分子在体内外环境中发挥着重要的作用，外泌体可以直接进入靶细胞并将其分解为蛋白质或脂质，同时携带其他生物分子和信号分子，如 miRNA 和 mRNA。此外，外泌体还可以促进某些基因的表达^[39]。MSCs 衍生的外泌体通过调节 miRNA 的含量来改善 OA 的炎症和软骨变性，与 miR-100-5p、miR-135b、miR-92a-3p、miR-95-5p、miR-140-5p 及 lncRNAKLF3-AS1 相关^[40-41]。研究表明，外泌体在 OA 中发挥着双重作用，一是直接作用于成纤维细胞和免疫细胞，成纤维滑膜细胞内化，下调 TNF- α 诱导的炎症因子表达；二是间接作用于其他炎症相关分子^[41-42]。同时，在正常组织和 OA 组织的外泌体中发现了一些共有的生物标志物，在正常组织中发现的外泌体生物学特征与 OA 组织存在显著差异^[43]，但这些研究缺乏对其特异性和稳定性的评估。

4 膝关节骨性关节炎的治疗现状

KOA 作为临床上常见疾病，目前治疗目标为控制症状、减缓疾病进展，从而提升患者生活质量。研究发现，OA 可以诱导软骨细胞凋亡，关节被炎症介质浸润而损伤软骨^[8]。软骨细胞凋亡首先发生于某处部位，当其向其他部位蔓延时，会导致更严重的损害，进而引发级联反应^[44]。

KOA 患者因为移动困难，关节僵硬、疼痛寻求诊断时，通常是利用体格检查和放射学影像发现膝关节骨骼异常，而磁共振成像（MRI）和超声检查应用较少^[45]。当患者膝关节疼痛并在影像学层面发现关节面硬化时，通常被诊断为中度的软骨退化^[46]。目前 OA 治疗手段包括减肥、物理治疗、口服药物治疗、关节腔注射治疗和关节置换术。在日常生活中可以通过锻炼、减肥并使用矫形器辅助减轻机械应力对关节的影响^[47]。物理治疗包括运动、电疗、针灸、超声波和冷热疗法等，或是以软膏、药膏外敷和食用含高浓度胶原和氨基糖的膳食治疗 OA，以缓解疼痛、改善炎症和提高关节灵活性^[48-50]。OA 患者在发病初期主要采用运动疗法，通过运动来增加膝关节周围肌肉的稳定性，每周至少进行 2 次监督治疗，6 周后观察患者症状是否得到改善^[51]。

药物治疗是临床治疗的一线方案，通过非

甾体抗炎药 (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)、糖皮质激素、阿片类药物和细胞因子抑制剂干预减少关节炎症,改善疼痛症状。慢作用药物包括 NSAIDs、透明质酸、D-氨基葡萄糖硫酸盐和双醋瑞因,在减轻疼痛、缓解症状、改善体征及增强活动能力方面取得良好治疗效果,但也存在一些胃肠道反应和长期应用造成的潜在不良反应^[52]。糖皮质激素具有强大的抗炎和免疫抑制作用,可以抑制炎症细胞积聚、吞噬和中性粒细胞超氧化物的产生,阻止炎症介质合成和分泌,保护关节软骨的同时刺激软骨细胞分化,关节腔内注射起效快,早期缓解疼痛能达到3周左右^[53]。但是,糖皮质激素在使用过程中也存在不良反应,如减少胶原合成、抑制细胞增殖、诱导氧化应激和减少细胞活力等^[54]。另外,细胞因子治疗包括抗 TNF- α 等促炎细胞因子的抗体或使用 IL-4、IL-10 和 TNF- β 等抗炎细胞因子^[53,55]。细胞因子抑制剂可以调控与软骨降解有关的细胞因子 IL-1,由中性粒细胞等免疫细胞产生^[56]。研究表明,IL-1 受体拮抗剂 IL-1R α 可缓解骨关节炎症状,减少骨溶解和骨隧道扩大,减缓疾病进展^[57-58],然而,IL-1 阻断剂对 OA 止痛效果不显著^[59-60]。尚需对细胞因子治疗进一步研究,明确在 OA 中的适用性问题。

此外,Caspase 抑制剂已在体外研究中证实与 OA 软骨和骨骼病变的基因序列有关。骨形成蛋白 (BMP) 可以导致缺损的关节软骨再生,改善新软骨和关节表面软骨之间的相互作用,也可能对 KOA 的治疗有益^[61]。当晚期 KOA 物理疗法和药物干预无效时,则需行手术治疗。手术方案包括关节镜下灌洗、剃须、清创术、微骨折术和关节置换术,此外还有自体软骨细胞或软骨细胞移植术^[49]。研究发现,可使用抗微生物中性粒细胞提取物调控中性粒细胞移植术后的反应^[46]。因此中性粒细胞在骨和软骨移植术后的作用,具有一定研究前景。

5 结语

KOA 作为一种世界性的疾病,伴随着肌骨损伤患病率、人口老龄化和肥胖率的上升,越来越多的人被诊断为 KOA。中性粒细胞在 KOA 滑液中调控促炎-抑炎细胞因子分泌,反映了关节软骨修复与降解过程中的动态平衡,因此中性粒细

胞在 KOA 微环境的动态平衡中起到重要作用,有望成为 OA 治疗的热门领域。

参考文献

- 1 Magnusson K, Turkiewicz A, Snoeker B, et al. The heritability of doctor-diagnosed traumatic and degenerative meniscus tears[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(7): 979-985. DOI: [10.1016/j.joca.2021.03.005](https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.03.005).
- 2 Katano H, Ozeki N, Kohno Y, et al. Trends in arthroplasty in Japan by a complete survey, 2014-2017[J]. *J Orthop Sci*, 2021, 26(5): 812-822. DOI: [10.1016/j.jos.2020.07.022](https://doi.org/10.1016/j.jos.2020.07.022).
- 3 Jang S, Lee K, Ju JH. Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2619. DOI: [10.3390/ijms22052619](https://doi.org/10.3390/ijms22052619).
- 4 Latourte A, Kloppenburg M, Richette P. Emerging pharmaceutical therapies for osteoarthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(12): 673-688. DOI: [10.1038/s41584-020-00518-6](https://doi.org/10.1038/s41584-020-00518-6).
- 5 Hsueh MF, Zhang X, Wellman SS, et al. Synergistic roles of macrophages and neutrophils in osteoarthritis progression[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(1): 89-99. DOI: [10.1002/art.41486](https://doi.org/10.1002/art.41486).
- 6 Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options[J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(2): 293-311. DOI: [10.1016/j.mcna.2019.10.007](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007).
- 7 Sacitharan PK. Ageing and osteoarthritis[J]. *Subcell Biochem*, 2019: 123-159. DOI: [10.1007/978-981-13-3681-2_6](https://doi.org/10.1007/978-981-13-3681-2_6).
- 8 Ren Y, Hu J, Tan J, et al. Incidence and risk factors of symptomatic knee osteoarthritis among the Chinese population: analysis from a nationwide longitudinal study[J]. *BMC Public Health*, 2020, 20(1): 1491. DOI: [10.1186/s12889-020-09611-7](https://doi.org/10.1186/s12889-020-09611-7).
- 9 O'Neill TW, McCabe PS, McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2018, 32(2): 312-326. DOI: [10.1016/j.berh.2018.10.007](https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.10.007).
- 10 Nguyen US, Zhang Y, Zhu Y, et al. Increasing prevalence of knee pain and symptomatic knee osteoarthritis: survey and cohort data[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(11): 725-732. DOI: [10.7326/0003-4819-155-11-201112060-](https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-11-201112060-)

- 00004.
- 11 Dennison EM. Osteoarthritis: the importance of hormonal status in midlife women[J]. *Maturitas*, 2022, 165: 8–11. DOI: [10.1016/j.maturitas.2022.07.002](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.07.002).
 - 12 Nguyen U, Saunders F, Martin K. Sex difference in OA: should we blame estrogen?[J]. *Eur J Rheumatol*, 2023. DOI: [10.5152/eurjrheum.2023.20193](https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2023.20193).
 - 13 Pereira D, Severo M, Ramos E, et al. Potential role of age, sex, body mass index and pain to identify patients with knee osteoarthritis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20(2): 190–198. DOI: [10.1111/1756-185X.12611](https://doi.org/10.1111/1756-185X.12611).
 - 14 Wang Y, Meng F, Wu J, et al. Associations between adipokines gene polymorphisms and knee osteoarthritis: a Meta-analysis[J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2022, 23(1): 166. DOI: [10.1186/s12891-022-05111-4](https://doi.org/10.1186/s12891-022-05111-4).
 - 15 Song HS, Kim DH, Lee GC, et al. Work-related factors of knee osteoarthritis in Korean farmers: a cross-sectional study[J]. *Ann Occup Environ Med*, 2020, 32: e37. DOI: [10.35371/aoem.2020.32.e37](https://doi.org/10.35371/aoem.2020.32.e37).
 - 16 Madaleno FO, Santos BA, Araújo VL, et al. Prevalence of knee osteoarthritis in former athletes: a systematic review with Meta-analysis[J]. *Braz J Phys Ther*, 2018, 22(6): 437–451. DOI: [10.1016/j.bjpt.2018.03.012](https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2018.03.012).
 - 17 Cameron KL, Driban JB, Svoboda SJ. Osteoarthritis and the tactical athlete: a systematic review[J]. *J Athl Train*, 2016, 51(11): 952–961. DOI: [10.4085/1062-6050-51.5.03](https://doi.org/10.4085/1062-6050-51.5.03).
 - 18 Kaneva MK. Neutrophil elastase and its inhibitors—overlooked players in osteoarthritis[J]. *The FEBS Journal*, 2022, 289(1): 113–116. DOI: [10.1111/febs.16194](https://doi.org/10.1111/febs.16194).
 - 19 Wilkinson DJ, Falconer AMD, Wright HL, et al. Matrix metalloproteinase-13 is fully activated by neutrophil elastase and inactivates its serpin inhibitor, alpha-1 antitrypsin: implications for osteoarthritis[J]. *FEBS J*, 2022, 289(1): 121–139. DOI: [10.1111/febs.16127](https://doi.org/10.1111/febs.16127).
 - 20 Büyükcavcı R, Aktürk S, Sağ S. Comparison of blood platelet distribution width and neutrophil-lymphocyte ratio in patients with different grades of knee osteoarthritis[J]. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 2018, 31(6): 1035–1039. DOI: [10.3233/BMR-171028](https://doi.org/10.3233/BMR-171028).
 - 21 Luz-Crawford P, Jorgensen C, Djouad F. Mesenchymal stem cells direct the immunological fate of macrophages[J]. *Results Probl Cell Differ*, 2017: 61–72. DOI: [10.1007/978-3-319-54090-0_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-54090-0_4).
 - 22 Rim YA, Nam Y, Ju JH. The role of chondrocyte hypertrophy and senescence in osteoarthritis initiation and progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2358. DOI: [10.3390/ijms21072358](https://doi.org/10.3390/ijms21072358).
 - 23 Singh P, Marcu KB, Goldring MB, et al. Phenotypic instability of chondrocytes in osteoarthritis: on a path to hypertrophy[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2019, 1442(1): 17–34. DOI: [10.1111/nyas.13930](https://doi.org/10.1111/nyas.13930).
 - 24 Chen S, Tao J, Bae Y, et al. Notch gain of function inhibits chondrocyte differentiation via Rbpj-dependent suppression of Sox9[J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(3): 649–659. DOI: [10.1002/jbmr.1770](https://doi.org/10.1002/jbmr.1770).
 - 25 Szilagyı IA, Waarsing JH, Schiphof D, et al. Towards sex-specific osteoarthritis risk models: evaluation of risk factors for knee osteoarthritis in males and females[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(2): 648–657. DOI: [10.1093/rheumatology/keab378](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab378).
 - 26 Kohn A, Rutkowski TP, Liu Z, et al. Notch signaling controls chondrocyte hypertrophy via indirect regulation of Sox9[J]. *Bone Res*, 2015, 3(1): 15021. DOI: [10.1038/boneres.2015.21](https://doi.org/10.1038/boneres.2015.21).
 - 27 Feng W, Guo J, Li M. RANKL-independent modulation of osteoclastogenesis[J]. *J Oral Biosci*, 2019, 61(1): 16–21. DOI: [10.1016/j.job.2019.01.001](https://doi.org/10.1016/j.job.2019.01.001).
 - 28 Kaneva MK. Neutrophil elastase and its inhibitors—overlooked players in osteoarthritis[J]. *FEBS J*, 2022, 289(1): 113–116. DOI: [10.1111/febs.16194](https://doi.org/10.1111/febs.16194).
 - 29 Kaneva MK, Muley MM, Krustev E, et al. Alpha-1-antitrypsin reduces inflammation and exerts chondroprotection in arthritis[J]. *FASEB J*, 2021, 35(5): e21472. DOI: [10.1096/fj.202001801R](https://doi.org/10.1096/fj.202001801R).
 - 30 Wang G, Jing W, Bi Y, et al. Neutrophil elastase induces chondrocyte apoptosis and facilitates the occurrence of osteoarthritis via caspase signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 666162. DOI: [10.3389/fphar.2021.666162](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.666162).
 - 31 Weber A, Chan PMB, Wen C. Do immune cells lead the way in subchondral bone disturbance in osteoarthritis?[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2019, 148: 21–31. DOI: [10.1016/j.pbiomolbio.2017.12.004](https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2017.12.004).
 - 32 Hsueh MF, Zhang X, Wellman SS, et al. Synergistic roles of macrophages and neutrophils in osteoarthritis progression[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(1): 89–99.

- DOI: [10.1002/art.41486](https://doi.org/10.1002/art.41486).
- 33 Leung YY, Haaland B, Huebner JL, et al. Colechicine lack of effectiveness in symptom and inflammation modification in knee osteoarthritis (COLKOA): a randomized controlled trial[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(5): 631–640. DOI: [10.1016/j.joca.2018.01.026](https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.01.026).
- 34 Chang MC, Chiang PF, Kuo YJ, et al. Hyaluronan-loaded liposomal dexamethasone-diclofenac nanoparticles for local osteoarthritis treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 665. DOI: [10.3390/ijms22020665](https://doi.org/10.3390/ijms22020665).
- 35 Tamassia N, Bianchetto-Aguilera F, Arruda-Silva F, et al. Cytokine production by human neutrophils: revisiting the "dark side of the moon"[J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48: e12952. DOI: [10.1111/eci.12952](https://doi.org/10.1111/eci.12952).
- 36 Donell S. Subchondral bone remodelling in osteoarthritis[J]. *EFORT Open Rev*, 2019, 4(6): 221–229. DOI: [10.1302/2058-5241.4.180102](https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180102).
- 37 Molnar V, Matišić V, Kodvanj I, et al. Cytokines and chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9208. DOI: [10.3390/ijms22179208](https://doi.org/10.3390/ijms22179208).
- 38 Pourakbari R, Khodadadi M, Aghebati-Maleki A, et al. The potential of exosomes in the therapy of the cartilage and bone complications; emphasis on osteoarthritis[J]. *Life Sci*, 2019, 236: 116861. DOI: [10.1016/j.lfs.2019.116861](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116861).
- 39 Mao G, Zhang Z, Hu S, et al. Exosomes derived from miR-92a-3p-overexpressing human mesenchymal stem cells enhance chondrogenesis and suppress cartilage degradation via targeting WNT5A[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 247. DOI: [10.1186/s13287-018-1004-0](https://doi.org/10.1186/s13287-018-1004-0).
- 40 Wang M, Yuan Q, Xie L. Mesenchymal stem cell-based immunomodulation: properties and clinical application[J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 3057624. DOI: [10.1155/2018/3057624](https://doi.org/10.1155/2018/3057624).
- 41 Ni Z, Zhou S, Li S, et al. Exosomes: roles and therapeutic potential in osteoarthritis[J]. *Bone Res*, 2020, 8(1): 25. DOI: [10.1038/s41413-020-0100-9](https://doi.org/10.1038/s41413-020-0100-9).
- 42 Zhan D, Cross A, Wright HL, et al. Internalization of neutrophil-derived microvesicles modulates TNF α -stimulated proinflammatory cytokine production in human fibroblast-like synoviocytes[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7409. DOI: [10.3390/ijms22147409](https://doi.org/10.3390/ijms22147409).
- 43 Ju C, Liu R, Zhang Y, et al. Exosomes may be the potential new direction of research in osteoarthritis management[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 7695768. DOI: [10.1155/2019/7695768](https://doi.org/10.1155/2019/7695768).
- 44 Li Z, Cheng J, Liu J. Baicalin protects human OA chondrocytes against IL-1 β -induced apoptosis and ECM degradation by activating autophagy via MiR-766-3p/AIFM1 axis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020: 2645–2655. DOI: [10.2147/DDDT.S255823](https://doi.org/10.2147/DDDT.S255823).
- 45 Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: a review[J]. *JAMA*, 2021, 325(6): 568–578. DOI: [10.1001/jama.2020.22171](https://doi.org/10.1001/jama.2020.22171).
- 46 王亮, 陈祁青, 童培建, 等. 膝骨性关节炎早期诊断的研究进展 [J]. *中国骨伤*, 2016, 29(3): 288–291. [Wang L, Chen QQ, Tong PJ, et al. Progress on the early diagnosis of knee osteoarthritis[J]. *China Journal of Orthopaedics and Traumatology*, 2016, 29(3): 288–291.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-0034.2016.03.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-0034.2016.03.020).
- 47 Michael JW, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2010, 107(9): 152–162. DOI: [10.3238/arztebl.2010.0152](https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0152).
- 48 Ernst E. Complementary or alternative therapies for osteoarthritis[J]. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2006, 2(2): 74–80. DOI: [10.1038/ncprheum0093](https://doi.org/10.1038/ncprheum0093).
- 49 Cameron M, Chrubasik S. Oral herbal therapies for treating osteoarthritis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 (5): CD00247. DOI: [10.1002/14651858.CD002947.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002947.pub2).
- 50 Naqvi SFA, Khaliq SA, Raza ML, et al. A comparative study of the common complaints and secondary complications in patients of osteoarthritis on allopathic, homeopathic and herbal system of medicines[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2021, 34(1(Special)): 457–463. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34275794/>.
- 51 Skou ST, Roos EM. Physical therapy for patients with knee and hip osteoarthritis: supervised, active treatment is current best practice[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 37(5): 112–117. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31621559/>.
- 52 Meng Z, Liu J, Zhou N. Efficacy and safety of the combination of glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2023, 143(1): 409–421. DOI: [10.1007/s00402-021-04326-9](https://doi.org/10.1007/s00402-021-04326-9).
- 53 胡元一, 张启栋. 糖皮质激素在骨关节炎中的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28(19): 1779–

1782. [Hu YY, Zhang QD. Research progress on glucocorticoids used in osteoarthritis[J]. Orthopedic Journal of China, 2020, 28(19): 1779–1782.] DOI: [10.3977/j.issn.1005-8478.2020.19.12](https://doi.org/10.3977/j.issn.1005-8478.2020.19.12).
- 54 Muto T, Kokubu T, Mifune Y, et al. Effects of platelet-rich plasma and triamcinolone acetonide on interleukin-1 β -stimulated human rotator cuff-derived cells[J]. Bone & Joint Research, 2016, 5(12): 602–609. DOI: [10.1302/2046-3758.512.2000582](https://doi.org/10.1302/2046-3758.512.2000582).
- 55 Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology[J]. Biorheology, 2002, 39(1-2): 237–246. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12082286/>.
- 56 McColl SR, Paquin R, Menard C, et al. Human neutrophils produce high levels of the interleukin 1 receptor antagonist in response to granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and tumor necrosis factor alpha[J]. J Exp Med, 1992, 176(2): 593–598. DOI: [10.1084/jem.176.2.593](https://doi.org/10.1084/jem.176.2.593).
- 57 Darabos N, Haspl M, Moser C, et al. Intraarticular application of autologous conditioned serum (ACS) reduces bone tunnel widening after ACL reconstructive surgery in a randomized controlled trial[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2011, 19(suppl 1): 36–46. DOI: [10.1007/s00167-011-1458-4](https://doi.org/10.1007/s00167-011-1458-4).
- 58 Chevalier X, Giraudeau B, Conrozier T, et al. Safety study of intraarticular injection of interleukin 1 receptor antagonist in patients with painful knee osteoarthritis: a multicenter study[J]. J Rheumatol, 2005, 32(7): 1317–1323. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15996071/>.
- 59 Conaghan PG, Cook AD, Hamilton JA, et al. Therapeutic options for targeting inflammatory osteoarthritis pain[J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15(6): 355–363. DOI: [10.1038/s41584-019-0221-y](https://doi.org/10.1038/s41584-019-0221-y).
- 60 Vincent TL. IL-1 in osteoarthritis: time for a critical review of the literature[J]. F1000Res, 2019, 8(F1000 Faculty Rev: 934). DOI: [10.12688/f1000research.18831.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.18831.1).
- 61 Vesela B, Zapletalova M, Svandova E, et al. General caspase inhibition in primary chondrogenic cultures impacts their transcription profile including osteoarthritis-related factors[J]. Cartilage, 2021, 13(2_suppl): 1144S–1154S. DOI: [10.1177/19476035211044823](https://doi.org/10.1177/19476035211044823).

收稿日期: 2023 年 10 月 14 日 修回日期: 2023 年 12 月 15 日
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 刘昕, 郭佳军, 马红娥, 等. 中性粒细胞在膝关节骨性关节炎中的相关性研究[J]. 医学新知, 2024, 34(3): 347–354. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202310057](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202310057)
Liu X, Guo JJ, Ma HE, et al. Correlation study of neutrophils in knee osteoarthritis[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2024, 34(3): 347–354. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202310057](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202310057)