

论 著

(临床研究)

骨关节炎合并高血压患者相关基因特征的鉴定

袁长深, 官岩兵, 段 戡, 容伟明, 李 哲, 梅其杰, 张志敏, 王 琳

【摘要】 目的 基于生物信息学对骨关节炎(OA)合并高血压患者相关基因的特征进行鉴定。**方法** 从 GEO 数据库与 GeneCard 数据库分别筛选出 OA 相关基因和高血压相关基因, 交集后获得两者共同疾病基因, 并进行基因本体论(GO)及京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析, 构建蛋白质互作网络(PPI), 通过网络拓扑分析, 利用 Cytoscape 软件的五种计算方法分别筛选出排名前 20 位基因再次交集后得到关键(Hub)基因, 最后通过 miRNet 数据库预测 Hub 基因上游 miRNA。**结果** 共筛选出 131 个共同疾病基因, 其主要在受体配体活性、细胞因子活性等生物功能和磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-17(IL-17)等信号通路方面显著富集; 最后通过分析获得白细胞介素-6(IL-6)、血管内皮生长因子 A(VEGFA)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)等 11 个 Hub 基因和 has-mir-155-5P、has-mir-16-5p、has-mir-124-3p 等 5 个关键 miRNA。**结论** OA 与高血压共同发病基因在多种生物活性及信号通路上发挥重要调控作用; IL-6、VEGFA、MMP-9 等 11 个关键基因及 has-mir-155-5P、has-mir-16-5p、has-mir-124-3p 等 5 个关键 miRNA 是 OA 合并高血压患者的重要调控分子。

【关键词】 骨关节炎; 高血压; 生物信息学; 基因; GEO 数据库; GeneCard 数据库

【中图分类号】 R684.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2022)03-0230-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.03.002

Identification of related gene characteristics in patients with osteoarthritis complicated with hypertension

YUAN Chang-shen¹, GUAN Yan-bing², DUAN Kan¹, RONG Wei-ming², LI Zhe², MEI Qi-jie¹, ZHANG Zhi-min², WANG Lin³

(1. The Third Department of Orthopedics, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi, China; 2. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, Guangxi, China; 3. Department of Rehabilitation Medicine, Liyuan Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, Hubei, China)

【Abstract】 Objective To identify the characteristics of related genes in patients with osteoarthritis (OA) complicated with hypertension based on bioinformatics. **Methods** OA related genes and hypertension related genes were screened from geo database and GeneCard database respectively, and their common disease genes were obtained after intersection. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of genes and genomes (KEGG) were enriched and analyzed, and protein interaction network (PPI) was constructed. Through network topology analysis, the top 20 genes were screened by five calculation methods of Cytoscape software, and the key (Hub) genes were obtained after re-intersection. Finally, the upstream miRNA of Hub genes were predicted by mirnet database.

Results A total of 131 common disease genes were screened, which were significantly enriched in biological functions such as receptor ligand activity, cytokine activity and signal pathways such as phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) / protein kinase B (Akt), tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-17 (IL-17). Finally, 11 hub genes such as interleukin-6 (IL-6), vascular endothelial growth factor A (VEGFA), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and 5 key

基金项目: 国家自然科学基金(82060875)

作者单位: 530023 南宁, 广西中医药大学第一附属医院骨科(袁长深、段 戡、梅其杰); 530000 南宁, 广西中医药大学研究生院(官岩兵、容伟明、李 哲、张志敏); 430077 武汉, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院康复医学科(王 琳)

通信作者: 王 琳, E-mail: 76907607@qq.com

miRNAs such as has-mir-155-5p, has-mir-16-5p and has-mir-124-3p were obtained. **Conclusion** The co-pathogenesis genes of OA and hypertension play an important regulatory role in a variety of biological activities and signal pathways. Eleven key genes such as IL-6, VEGFA and MMP-9 and 5 key miRNAs such as has-mir-155-5p, has-mir-16-5p and has-mir-124-3p are important regulatory molecules in patients with OA complicated with hypertension.

[Key words] osteoarthritis; hypertension; bioinformatics; genes; GEO database; GeneCard database

0 引言

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 作为一种慢性、退行性关节疾病,是导致患者活动受限、生活质量低下甚至残疾的主要原因之一。在全世界,其发病率已超过 15%,并呈逐年上升趋势,预计到 2030 年将达到 35%^[1]。高血压也是常见慢性疾病之一,作为心脑血管疾病的独立危险因素,已被公认致残的第三大诱因。在全球范围内,约有 31.1% 成年人受其困扰^[2]。随着老龄化社会到来,OA 和高血压共同发病较为常见。在 65 岁以上 OA 患者中,超过 50% 合并有高血压^[3];甚至认为高血压是造成 OA 关节软骨稳态失调的重要诱因,使具有影像学改变的膝 OA 增加 89%,症状性膝 OA 增加 39%^[4]。这可能源于高血压增加骨内压力,引起缺氧,进而诱发关节软骨和软骨下骨重塑,形成骨赘;或可能是诱导肾素-血管紧张素系统和内皮素系统激活 Wnt 信号传导途径,促进软骨降解有关^[5-6]。目前 OA 与高血压共同发病的机制不详。因而,有效挖掘两者共同的发病基因,对进一步明确 OA 与高血压之间的联系、降低两种疾病共存的风险具有重要意义。生物信息学是利用计算机技术对现有生物医药数据进行筛选、分析以及预测的一种新型学科,可在基因分子层面了解生物发展的作用规律。故而,本研究利用生物信息学方法,从生物分子学角度来探讨 OA 与高血压之间的潜在关系,为有效防治两者共同发病提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 疾病相关基因的筛选 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 由美国国立生物技术信息中心 (NCBI) 创建并维护,现已收录世界各研究机构提供的海量疾病基因的表达数据,可供下载与分析。在该数据库中输入检索词“osteoarthritis”,筛选出 OA 相关基因芯片数据集 GSE55235,再通过 R 语言“limma”包对其差异分析后筛选出差表达基因,即为 OA 相关疾病基因 (筛选条件: $P \leq 0.05$ 和

$|\log FC| \geq 1$)。GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 作为非盈利组织构建的一个整合型的生物信息数据库,可提供简明基因组、蛋白质组及相关人类基因等进行研究。在数据库中以“hypertension”为检索词,筛选出与高血压相关的疾病基因 (筛选条件: 相关度 ≥ 5)。

1.2 筛选共同疾病基因 使用 R 语言软件“VennDiagram”包将 OA 相关基因和高血压相关基因作交集,获得 OA 与高血压共同疾病基因,并作出韦恩图。

1.3 基因本体论 (GO) 批注和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集途径分析 GO 和 KEGG 富集途径可用来分析并揭示基因所参与的细胞成分、分子功能、生物过程及信号通路,便于理解基因作用于疾病的潜在机制。Bioconductor 作为生信分析中一款基于 R 语言的常用集合包,可对有关 DNA 微阵列或基因芯片的表达数据加与处理、分析以及注释。利用 Bioconductor 中的“clusterProfiler”、“DOSE”和“pathview”三个包对共有疾病基因进行 GO 和 KEGG 富集分析。

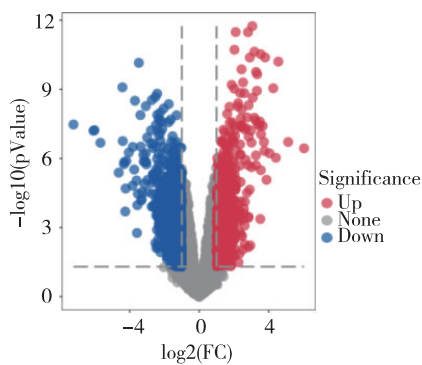
1.4 共同疾病基因蛋白质互作网络 (PPI) 的构建 为更好地了解 OA 与高血压共同疾病基因表达蛋白之间的关系,使用 String 数据库在满足综合得分 ≥ 0.4 的条件下建立 PPI。

1.5 关键基因的筛选 利用 Cytoscape (版本 3.7.2) 软件“cytoHubba”插件对 PPI 网络进行拓扑学分析,通过 Betweenness、Closeness、Degree、EPC 及 MMC 五种不同计算方法筛选出 Hub 基因。

1.6 关键基因上游 miRNA 的预测 miRNet (<https://www.mirnet.ca/>) 数据库可用于 miRNA 与靶标的相互预测和功能注释,并能通过将用户数据与现有知识进行网络视觉分析,从而可阐明 microRNA (miRNA) 功能及与靶标关系的在线平台。通过将 Hub 基因列表输入到此数据库中,预测上游 miRNA,并做出 Hub 基因及上游 miRNA 的网络调控图。

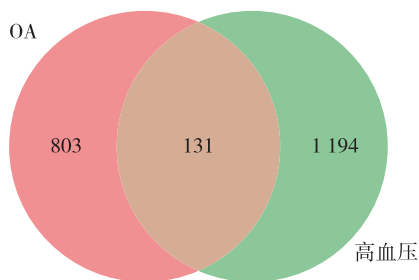
2 结 果

2.1 共同疾病基因 对 OA 基因芯片 GSE55235 进行差异表达分析,得到 934 个 OA 相关 DGEs ($P \leq 0.05$ 和 $|\log FC| \geq 1$),见图 1;同时在 GeneCards 数据库获得 1325 个(关联度 ≥ 5)高血压相关的有效基因。利用 R 语言软件“VennDiagram”包将获得的 OA 差异表达基因与高血压有效基因作交集,共获得 131 个共同疾病基因,见图 2。



蓝色为下调基因,红色为上调基因,灰色为无差异性基因

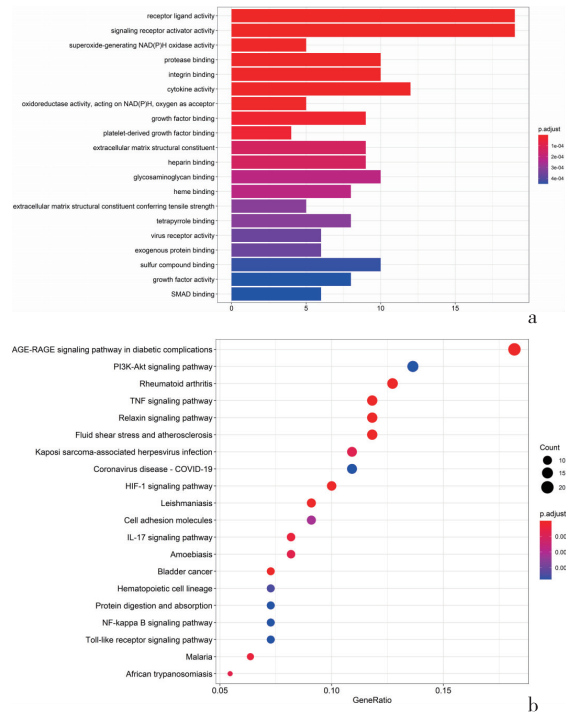
图 1 OA 差异基因火山图



红色为 OA 基因,蓝色为高血压基因,棕色为交集基因

图 2 OA 相关基因与高血压基因交集图

2.2 GO 和 KEGG 富集分析 通过 Bioconductor 对共同疾病基因进行 GO 和 KEGG 富集分析发现,其基因主要富集于细胞因子活性、蛋白酶活性等生物功能和磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17) 等信号通路中,见图 3。



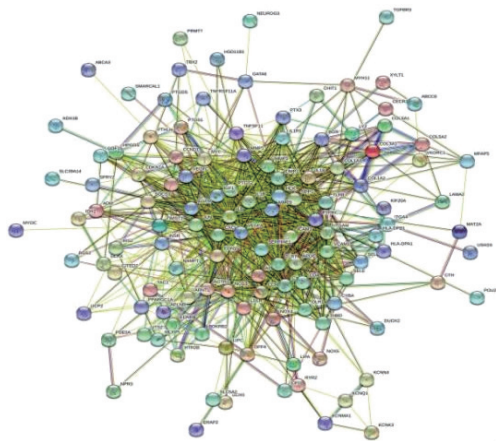
a:GO 富集分析;b:KEGG 富集分析

条形图越长或点面积越大代表富集的基因越多,颜色越深代表 P 值越小

图 3 GO 与 KEGG 富集分析结果

2.3 PPI 网络构建及关键基因筛选 采用 String 数据库建立共同疾病基因的 PPI 互作网络,该网络包含 121 个节点和 841 条边,见图 4。通过网络拓扑分析,并利用 5 种不同计算方法分别筛选出排名前 20 位的基因,进行交集后得到 11 个 Hub 基因:IL-6、胰岛素样生长因子-1 (insulin like growth factor-1, IGF-1)、血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、IL-1B、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、JUN 原癌基因 (Jun proto oncogene, JUN)、细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、内皮素-1 (endothelin -1, EDN-1)、IL-8、丝氨酸蛋白酶抑制因子肽酶抑制因子-8 (serine protease inhibitor peptidase inhibitor-8, SERPINE-1),见表 1,图 5。

2.4 Hub 基因上游 miRNA 预测 通过 miRNet 数据库预测 11 个 Hub 基因的上游 miRNA,共发现 563 个有关的 miRNA,并筛选出(筛选条件:节点度 ≥ 9)综合排名前 5 的关键 miRNA,见表 2,图 6。



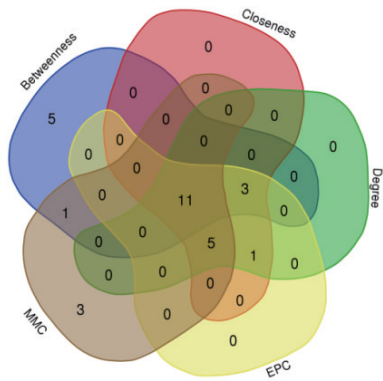
不同的圆代表不同基因,圆与圆之间连线的密集程度代表基因之间的关联程度

图 4 共同疾病基因 PPI 图

表 1 Hub 基因在不同算法中的排名情况

Hub 基因	算法				
	Betweenness	Closeness	Degree	EPC	MNC
<i>IL-6</i>	1	1	1	1	1
<i>IGF-1</i>	3	7	7	10	12
<i>VEGFA</i>	4	2	2	2	2
<i>MMP-9</i>	6	3	3	7	3
<i>IL-1B</i>	7	4	4	4	18
<i>IEGFR</i>	8	11	6	13	15
<i>JUN</i>	10	12	13	11	7
<i>CAM-1</i>	12	5	18	5	4
<i>EDN-1</i>	13	9	9	6	13
<i>CXCL-8</i>	16	6	4	3	5
<i>SERPINE-1</i>	18	12	14	12	14

基因排名越靠前,说明该基因重要性越强



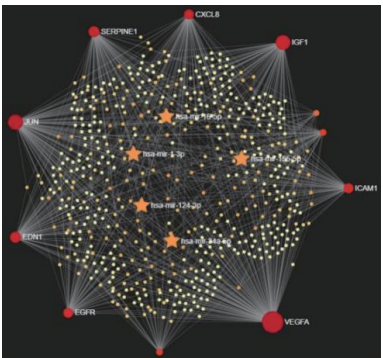
不同的颜色对应不同的算法,重叠区域的数字大小表明多种算法交集后的基因个数

图 5 五种不同算法交集图

表 2 综合排名前 5 的 miRNA 信息

miRNA ID	排名	节点度	节点中间性
has-mir-34-5p	1	10	4897
has-mir-155-5p	2	10	4319
has-mir-16-5p	3	9	4532
has-mir-1-3p	4	9	4088
has-mir-124-3p	5	9	2711

节点度越大,miRNA 与 Hub 基因的相关性越强;同节点度情况下,节点中间性越大,miRNA 与 Hub 基因的相关性越强



红色节点为 Hub 基因,黄色节点为 miRNA,五角星为排名前 5 的 miRNA

图 6 Hub 基因与 miRNA 调控图

3 讨 论

OA 与高血压常合并发病,但两者在分子层面的共同发病机制尚不明确。因而,本研究基于生物信息学挖掘 OA 与高血压共同发病的关键基因,为从分子角度阐明两者相互作用机理提供参考依据。将 OA 相关基因与高血压相关基因交集后获得 131 个基因,即为共同发病基因。通过 GO 及 KEGG 富集分析发现,其基因主要富集于细胞因子活性、蛋白酶活性等生物功能和 PI3K/AKT、TNF 及 IL-17 等信号通路中。

促炎因子和抗炎因子作为细胞因子的重要组成部分,两者的相互作用是 OA 与高血压发病的重要因素。当致炎作用强于抗炎作用时可加快 OA 进展^[7],也可促进血管壁增厚或血管收缩而引起高血压^[8]。MMPs 是蛋白酶家族的关键成员,可作为加剧 OA 严重程度和血压升高的重要诱因^[9-10]。而在基因富集的信号通路中,PI3K/AKT 信号通路参与 MMP-13 的表达而加速 OA 软骨降解^[11],亦会影响血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMCs)增殖和血管紧张素分泌,从而诱发高血压^[12]。涉及

TNF 信号通路的 TNF- α 不仅可诱导多种 MMPs 及部分炎症标志物的产生导致 OA 软骨退变^[13], 而且其表达水平也能有效预估高血压患者冠状动脉内皮功能障碍所造成的风险大小^[14]。在 IL-17 传导通路中, 阻断其表达, 既能有效缓解 OA 疼痛^[15], 又能降低血管紧张素 II 诱导的血压升高^[16]。

进一步通过网络拓扑分析, 并利用 5 种不同计算方法分别筛选出排名前 20 位的基因, 交集后获得 IL-6、IGF-1、VEGFA、MMP-9、IL-1B、EGFR、JUN、ICAM-1、EDN-1、CXCL-8、SERPINE-111 个 Hub 基因。IL-6 促进关键蛋白酶的产生而引起 OA 软骨退变^[17], 与其受体结合后还可激活一系列反应诱导高血压^[18]。CXCL-8 引起的炎症反应在 OA 中会减少原代软骨细胞增殖^[19], 而在血管壁中却会诱发血管收缩, 进而导致血压上升^[20]。VEGFA 在 OA 关节软骨、软骨下骨和滑膜中表达, 参与软骨退变、骨赘形成^[21]; 亦可诱导 VSMCs 增殖, 而 VSMCs 异常增殖又是高血压发生的关键^[22]。MMP-9 作为终末期 OA 炎症生物学标志之一, 可反应 OA 严重程度^[23], 同时也是血管重塑与收缩的关键因素, 在一定程度上可视为血压急性升高的重要信号^[24]。IL-1 β 与炎症及疼痛密切相关, 不仅参与 OA 关节软骨破坏^[25], 而且其介导的促炎状态与血压升高也密切相关^[26]。而 IGF-1、EGFR、JUN、ICAM-1、EDN-1、SERPINE-1 尚未有在 OA 与高血压共同发病的报道。

通过对 Hub 基因进行上游 miRNA 预测, 选取前 5 位 miRNA (has-mir-34-5p、has-mir-155-5p、has-mir-16-5p、has-mir-1-3p 及 has-mir-124-3p) 进行分析。has-mir-155-5p 过表达时, 既可以延缓 OA 进展, 引起软骨细胞增值及细胞外基质 (ECM) 分泌^[27], 也可作为心血管疾病潜在新生标志物, 使血压明显升高^[28]。当 has-mir-16-5p 受到 lncRNA SNHG12 调控后, 使其表达水平下降进而诱发 OA 软骨细胞凋亡、ECM 降解^[29]; 此外 has-mir-16-5p 还可协同 has-mir-19b-5p 通过减少心室纤维化和心肌细胞凋亡降低高血性心脏病患者的血压^[30]。has-mir-124-3p 不仅可调控 IL-6/NF- κ B 信号传导途径介导中药提取物发挥效应以抑制 OA 炎症, 减轻软骨破坏^[31], 还是降低血管紧张素 II 依赖性高血压的重要影响因素^[32]。虽然预测 has-mir-34-5p、has-mir-1-3p 是 OA 与高血压共同发病的 miRNA, 但尚未见相关报道。

综上所述, 本研究挖掘出 OA 与高血压共同发病的关键基因, 从生物功能、信号通路和下游 miRNA 等相关特征多维度揭示 OA 与高血压合并发病潜在联系, 这或可为今后防治两者合并发病提供一定的参考依据。但本研究也存有不足局限之处, 例如 OA 基因芯片包含的样本数量不够大, 筛选出来的差异基因可能存在偏差; 此外只在理论层面进行研究, 缺少动物或细胞实验加以证实, 以期寻求更大样本数量的基因芯片或多个芯片进行合并扩大样本量, 并补充相关体内外实验, 优化此研究方案。

【参考文献】

- [1] He Y, Li Z, Alexander PG, *et al.* Pathogenesis of Osteoarthritis: Risk Factors, Regulatory Pathways in Chondrocytes, and Experimental Models[J]. *Biology (Basel)*, 2020, 9(8):194.
- [2] Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, *et al.* Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries[J]. *Circulation*, 2016, 134(6):441-450.
- [3] Caughey GE, Vitry AI, Gilbert AL, *et al.* Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia[J]. *BMC Public Health*, 2008, 8:221.
- [4] Gao Q, Hu K, Yan C, *et al.* Associated Factors of Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Nutrients*, 2021, 13(12):4291.
- [5] Calvet J, Orellana C, Larrosa M, *et al.* High prevalence of cardiovascular co-morbidities in patients with symptomatic knee or hand osteoarthritis [J]. *Scand J Rheumatol*, 2016, 45(1):41-44.
- [6] Wang Y, Fan X, Xing L, *et al.* Wnt signaling: a promising target for osteoarthritis therapy[J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1):97.
- [7] 杨超, 赵江博, 田佳宁, 等. 细胞因子作为骨性关节炎生物标记物的研究进展[J]. *宁夏医科大学学报*, 2018, 40(6):738-742.
- [8] 周全, 魏宗德. 细胞因子与高血压[J]. *医学综述*, 2006, 12(7):387-389.
- [9] Mehana EE, Khafaga AF, El-Blehi SS. The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis: An updated review [J]. *Life Sci*, 2019, 234:116786.
- [10] 时孝晴, 揭立士, 殷松江, 等. 软骨细胞衰老与骨关节炎的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2021, 34(9):962-968.
- [11] Huang CY, Lin HJ, Chen HS, *et al.* Thrombin promotes matrix metalloproteinase-13 expression through the PKCdelta c-Src/EGFR/PI3K/Akt/AP-1 signaling pathway in human chondrocytes[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013:326041.

- [12] Yu N, Shen A, Chu J, *et al.* Qingda granule inhibits angiotensin II induced VSMCs proliferation through MAPK and PI3K/AKT pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 258:112767.
- [13] Zhao YP, Liu B, Tian QY, *et al.* Progranulin protects against osteoarthritis through interacting with TNF- α and beta-Catenin signalling[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(12):2244-2253.
- [14] Verma MK, Jaiswal A, Sharma P, *et al.* Singh AN. Oxidative stress and biomarker of TNF- α , MDA and FRAP in hypertension [J]. *Med Life*, 2019, 12(3):253-259.
- [15] Liu Y, Peng H, Meng Z, *et al.* Correlation of IL-17 Level in Synovia and Severity of Knee Osteoarthritis[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21:1732-1736.
- [16] Meena S, Madhur, Heinrich E, *et al.* Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction[J]. *Hypertension*, 2010, 55(2):500-507.
- [17] Latourte A, Cherifi C, Maillat J, *et al.* Systemic inhibition of IL-6/Stat3 signalling protects against experimental osteoarthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(4):748-755.
- [18] Fang T, Guo B, Xue L, Wang L. Atorvastatin Prevents Myocardial Fibrosis in Spontaneous Hypertension via Interleukin-6 (IL-6)/Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3)/Endothelin-1 (ET-1) Pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:318-323.
- [19] Yang P, Tan J, Yuan Z, *et al.* Expression profile of cytokines and chemokines in Osteoarthritis patients; Proinflammatory roles for CXCL8 and CXCL11 to chondrocytes[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 40:16-23.
- [20] 杨青松, 王爱玲. 趋化因子在高血压发病机制中的研究进展[J]. *安徽医科大学学报*, 2016, 51(1):146-150.
- [21] Guan M, Zhu Y, Liao B, *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound inhibits VEGFA expression in chondrocytes and protects against cartilage degeneration in experimental osteoarthritis [J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 10(3):434-443.
- [22] Xie ZW, Chen YX, Long CF, *et al.* Cyclic stretch induces VEGFA alternative splicing via Serine/Arginine-Rich Splicing Factor 1[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2018, 64(7):43-50.
- [23] Nguyen LT, Sharma AR, Chakraborty C, *et al.* Review of prospects of biological fluid biomarkers in osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3):601.
- [24] Valente FM, de Andrade DO, Cosenso-Martin LN, *et al.* Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 are elevated in individuals with hypertensive crisis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1):132.
- [25] Zhang B, Chen H, Ouyang J, *et al.* SQSTM1-dependent autophagic degradation of PKM2 inhibits the production of mature IL1B/IL-1 β and contributes to LIPUS-mediated anti-Inflammatory effect[J]. *Autophagy*, 2020, 16(7):1262-1278.
- [26] Rothman AM, MacFadyen J, Thuren T, *et al.* Effects of Interleukin-1 β Inhibition on Blood Pressure, Incident Hypertension, and Residual Inflammatory Risk: A Secondary Analysis of CANTOS[J]. *Hypertension*, 2020, 75(2):477-482.
- [27] Li GS, Cui L, Wang GD. miR-155-5p regulates macrophage M1 polarization and apoptosis in the synovial fluid of patients with knee osteoarthritis[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(1):68.
- [28] Klimczak D, Kuch M, Pilecki T, *et al.* Plasma microRNA-155-5p is increased among patients with chronic kidney disease and nocturnal hypertension[J]. *Am Soc Hypertens*, 2017, 11(12):831-841, e4.
- [29] Yang X, Chen H, Zheng H, *et al.* LncRNA SNHG12 Promotes Osteoarthritis Progression Through Targeted Down-Regulation of miR-16-5p [J]. *Clin Lab*, 2022, 68(1). doi: 10.7754/Clin. Lab. 2021.210402.
- [30] He L, Huang C. MiR-19b and miR-16 cooperatively signaling target the regulator ADRA1A in Hypertensive heart disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 91:1178-1183.
- [31] Chiu YS, Wu JL, Yeh CT, *et al.* γ -Mangostin isolated from *Garcinia mangostana* L. suppresses inflammation and alleviates symptoms of osteoarthritis via modulating miR-124-3p/IL-6/NF- κ B signaling[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(8):6630-6643.
- [32] Lv L, Shen J, Xu J, *et al.* MiR-124-3p reduces angiotensin II-dependent hypertension by down-regulating EGR1 [J]. *J Hum Hypertens*, 2021, 35(8):696-708.

(收稿日期:2022-02-24; 修回日期:2022-03-21)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)