

• 综 述 •

与半月板形态结构病变相关基因的研究进展^{*}

廖世文,徐大为,黄建荣[△]

(广州医科大学附属第五医院创伤外科,广东 广州 510700)

[摘 要] 半月板的病理形态改变与膝关节骨关节炎的发生发展密切相关。现有研究发现,半月板的撕裂或突出、盘状半月板、半月板退行性变等病理变化可能与特定基因及其相关通路有关。然而,针对这些病理变化的治疗手段在远期效果上并不理想。因此,从基因治疗的角度对半月板病变进行早期干预,以预防膝关节骨关节炎的发生,或许是一种具有潜力的治疗策略。该文总结了近年来发现的与半月板撕裂、半月板退变、盘状半月板等病理变化相关的基因及其可能的作用机制,旨在为防止半月板病变进展为骨性关节炎提供干预策略。

[关键词] 半月板; 半月板病理; 膝关节骨关节炎; 基因

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.11.029

中图法分类号:R684;R363;R364

文章编号:1009-5519(2025)11-2656-06

文献标识码:A

Research progress of genes related to meniscus morphological structure lesions^{*}

LIAO Shiwen, XU Dawei, HUANG Jianrong[△]

(Department of Traumatic Surgery, The Fifth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510700, China)

[Abstract] The pathological changes of meniscus are closely related to the occurrence and development of knee osteoarthritis. Existing studies have found that pathological changes such as meniscus tear or protrusion, discoid meniscus, and meniscus degeneration may be related to specific genes and their related pathways. However, the treatment for these pathological changes is not ideal in the long-term effect. Therefore, early intervention of meniscus lesions from the perspective of gene therapy to prevent the occurrence of knee osteoarthritis may be a potential treatment strategy. This article summarizes the genes found in recent years related to pathological changes such as meniscus tear, meniscus degeneration, discoid meniscus and their possible mechanisms, aiming to provide intervention strategies for preventing meniscus lesions from progressing to osteoarthritis.

[Key words] Meniscus; Meniscus pathology; Knee osteoarthritis; Gene

半月板在膝关节中的功能主要是分散应力、吸收震荡以及维持膝关节的正常活动。其病理改变与膝关节骨关节炎(KOA)的进展密切相关。膝关节骨关节炎是一种多因素疾病,其发病机制涉及机械、炎症、代谢及先天性因素等多方面。这些因素作用于关节软骨、软骨下骨、韧带、滑膜及半月板,最终导致膝关节结构的破坏。半月板在形态上存在多种类型的病理改变,这些改变可能通过引发上述一系列病理生理过程,促进骨关节炎的发生和发展^[1-4]。

KOA 的治疗旨在缓解疼痛、改善膝关节功能以及提高患者的生活质量^[1]。相较于对已经发生的骨关节炎进行治疗,早期预防或干预半月板病变,在预防膝关节骨关节炎的进展上将更具前瞻性意义。

研究发现,半月板病理改变与基因相关,某些基因异常可引发其病理形态改变,进而导致 KOA。针

对致病基因突变的风险因素、下游产物及相关分子通路进行干预,或许可以为半月板病变甚至 KOA 的预防和治疗提供新思路。本文对半月板及其几种常见病理形态改变进行了简要介绍,并详细综述了可能影响半月板病理形态变化的相关基因及其潜在作用机制。

1 正常半月板

半月板是位于膝关节间隙、与胫骨平台相接的半月形纤维软骨,其主要功能是增加股骨髁与胫骨平台的接触面积,从而分散应力并增强膝关节的稳定性^[5]。此外,半月板具有良好的弹性,能够有效缓冲股骨与胫骨之间的撞击,吸收振荡,减少关节表面的摩擦,同时起到润滑和保护关节的作用。半月板的边缘与膝关节的韧带相连,这种连接结构有助于维持膝关节的正常活动范围和功能^[3,6]。

^{*} 基金项目:广东省自然科学基金项目(2017A030313606)。

[△] 通信作者, E-mail: guke16@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251009.1159.008\(2025-10-09\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251009.1159.008(2025-10-09))

正常的人类半月板中,水是最主要的成分,占比为 70%~75%;胶原蛋白含量约为 20%;糖胺聚糖则占 0.6%~0.8%。但随着半月板退变程度的加重,水分含量逐渐增加,而糖胺聚糖和胶原蛋白的含量则减少^[6-7]。

2 半月板的病理改变

2.1 半月板病理形态对膝关节骨性关节炎的影响

KOA 以关节软骨退变为核心病理特征,但病变可累及软骨下骨、滑膜及半月板等多关节结构,其发病机制涉及机械应力异常、炎症反应及代谢异常等多因素作用^[1-3]。半月板的病理形态学改变主要包括撕裂、突出、盘状半月板以及退行性变等。它们通过削弱膝关节力学功能、加剧软骨异常负荷,或间接参与基质降解,协同驱动 KOA 进展。半月板与关节软骨在结构和成分上具有诸多相似性,因此,在早期骨关节炎中,除了关节软骨受损外,半月板也可能受到破坏^[1,3,8]。

2.2 半月板的几种病理改变

2.2.1 盘状半月板 盘状半月板的病因尚未完全阐明,研究提示其可能为先天性发育异常,涉及形态学变异及遗传调控机制^[9-13]。流行病学调查显示,盘状半月板的发病率存在显著的人群差异,其中亚洲人群的患病率最高^[10,12],提示其遗传易感性。值得注意的是,盘状半月板不仅表现为形态学异常,还伴随着显著的组织结构改变。研究表明,其内部胶原纤维网络紊乱且结构异常。此外,这种胶原纤维的异常改变与年龄增长无显著相关性^[9-10,14],进一步证实盘状半月板并非退行性改变。结合目前的研究结果,猜测凋亡自噬和基质代谢相关基因会发挥重要作用。

2.2.2 半月板撕裂 半月板撕裂是临床常见的半月板病理改变,根据其发生机制可分为创伤性撕裂和退行性撕裂。创伤性撕裂多表现为纵向撕裂,常见于运动损伤的年轻人群;而退行性撕裂则以水平撕裂、花瓣撕裂及复杂撕裂为主,多发于老年人群。值得注意的是,大部分半月板撕裂患者并无明显临床症状,需借助影像学检查进行诊断^[15-16]。现有治疗手段无论是手术治疗还是非手术治疗,多数半月板撕裂患者最终发生骨关节炎的风险仍然较高^[17-18]。

2.2.3 半月板突出 目前,学术界尚未就半月板病理性突出的定义达成统一标准。最常用的病理性突出的定义是半月板在冠状面上超出胫骨平台边缘 ≥ 3 mm。这种 ≥ 3 mm 的突出往往与半月板自身病变或膝关节周围组织异常密切相关^[19-20]。但值得注意的是,病理性半月板突出与 KOA 的发生发展存在显著关联,其可通过加速关节软骨和软骨下骨的退变进程,从而促进骨关节炎的发生^[20]。此外,研究还发现,半月板体积的增大和突出程度的加重与 KOA 的发生率呈正相关^[21]。

3 半月板病理形态改变与基因的联系

如前所述,半月板的病理改变可能与遗传因素密切相关。下文将重点阐述与半月板不同病理形态变

化相关的基因遗传因素。

3.1 盘状半月板病变相关基因

3.1.1 自噬、凋亡基因的调节异常 盘状半月板的病因可能有很多因素,但可以肯定的是致病机制中遗传因素的重要性,可以从亚洲人群的发病率要明显高于西方人群中看出这点^[10]。ATIK 等^[22]的研究发现,盘状半月板中与自噬和细胞凋亡相关的基因表达水平显著高于正常半月板。自噬是细胞在应激条件下通过溶酶体降解受损或变性的细胞内蛋白质和细胞器并进行再利用的过程,对维持细胞稳态平衡具有重要作用;而凋亡则是受基因调控的程序性细胞死亡过程,在机体发育和组织稳态中起着关键作用^[23]。正常半月板形态的形成需要自噬和凋亡程序的精确调控。ATIK 等^[22]的研究发现, Bcl-2、BclXL、BAK、ATG12、ATG7、ATG5、ATG3 和 Beclin1 这 8 个基因在盘状半月板中呈现表达水平升高。其中, Bcl-2 和 BclXL 基因具有抑制凋亡的作用,其过表达可保护细胞免受自噬影响;而 BAK 基因则促进凋亡,其过表达会加速细胞自噬性死亡。BclXL 和 BAK 编码的蛋白均属于 Bcl-2 蛋白家族,但 BAK 表达产物与 Bcl-2 结合后会发挥凋亡激活剂的作用。此外, ATG12、ATG7、ATG5、ATG3 和 Beclin1 是参与细胞自噬过程的关键基因^[22]。这些基因的异常表达会导致半月板细胞凋亡调控紊乱,最终可能促成盘状半月板的形成。

凋亡相关基因过表达导致盘状半月板形成的机制与常规认知存在矛盾,这可能与凋亡和抗凋亡相关基因同时过表达导致的凋亡调节异常有关,但其具体机制仍有待阐明。这种自噬与凋亡的不平衡表达可能是盘状半月板的重要病因。因此,调节自噬与凋亡的平衡可能成为治疗盘状半月板乃至骨关节炎的新策略。

3.1.2 细胞外基质相关基因的异常表达 除细胞生理过程的异常外,细胞外基质的异常也可能与盘状半月板的形成密切相关。SUN 等^[24]系统分析了盘状半月板与正常形态半月板之间的差异表达基因,发现与正常半月板相比,盘状半月板中特定新细胞群的 HAPLN1 基因表达显著上调。值得注意的是,在小鼠半月板发育过程中, HAPLN1 的表达水平通常在 26 周后才开始升高,因此其在盘状半月板中的过早高表达可能是导致该病变的重要致病因素。HAPLN1 作为一种透明质酸和蛋白聚糖连接蛋白,在细胞外基质代谢过程中发挥着重要的调控作用。此外,研究还发现基质金属蛋白酶(MMPs)基因家族在盘状半月板和正常形态半月板中存在显著差异^[24]。具体而言, MMP2 和 MMP9 在正常形态的半月板中呈现高表达,而 MMP3 和 MMP10 则在盘状半月板细胞中显著上调^[24]。MMPs 作为参与细胞外基质分解的关键酶类,能够降解多种胶原蛋白和基质蛋白(如蛋白聚糖等),导致关节软骨损伤的加重。这些发现不仅揭示

了特定细胞亚群的异常分化特征,还为深入理解盘状半月板的病因学机制和开发新的治疗策略提供了重要的理论依据。

3.2 半月板撕裂相关基因

3.2.1 细胞外基质相关基因在半月板撕裂中的重要作用 LONG 等^[25]发现,与正常半月板相比,MMP13 和 ADAMTS5 在撕裂的半月板中表达显著升高,表明这两个基因通过调控细胞外基质的退变,成为关节退行性变的重要诱因之一。其中,ADAMTS5 能够通过裂解软骨中的蛋白聚糖,介导骨关节炎中的软骨破坏^[25]。WANG 等^[26]在研究中进一步证实,半月板撕裂的兔关节液中,MMP13 的表达水平较正常对照组显著升高。XIE 等^[27]通过建立前交叉韧带损伤的小鼠模型,观察到其半月板逐渐退化并最终撕裂,同时半月板中 MMP13 和 ADAMTS5 的表达水平显著高于正常对照组。除 MMP13 外,多种 MMPs 均与半月板的损伤和撕裂密切相关^[26-27]。

此外, LONG 等^[25]还发现, COL10A1 和 CEBP β 在撕裂半月板中均存在过表达。这 2 种基因已被证实与骨关节炎相关; COL10A1 的突变可导致软骨发育不良,而 CEBP β 则通过促进分解代谢和炎症反应参与病理过程。同时, ACAN 在撕裂半月板中的表达显著降低。ACAN 基因编码的蛋白聚糖是软骨组织细胞外基质的重要组成部分,能够抵抗软骨内的压力,其突变还可能与骨骼发育不良相关。这些研究结果共同表明,半月板基质的降解是半月板撕裂的重要机制之一。非编码小 RNA(miRNA)在转录后调控中的作用备受关注。研究发现, mir-381-3p、mir-455-3p、mir-193b-3p 和 mir-92a-3p 在撕裂半月板中的水平显著升高^[25]。这些 miRNA 可能成为潜在的治疗靶点。细胞外基质对维持半月板的结构和功能至关重要,上述基因主要涉及炎症反应、基质降解等过程,提示通过调控这些通路可能有助于降低半月板撕裂的风险。

3.2.2 基因表达异常更易致创伤性撕裂 即使是创伤性半月板撕裂,也可能存在潜在的基因表达异常。MONIBI 等^[28]通过对比非膝关节骨性关节炎的半月板撕裂样本与膝关节骨性关节炎无半月板病理改变的样本,发现与细胞外基质相关的基因(COL2A1、COL11A2、COMP、FN1、ITGA3、ITGA6、THBS4)、生长因子(FGF7)及生长因子受体(PDGFR α 、TGFBR2),以及与细胞增殖相关的基因(如 NOTCH2、SOX9)在撕裂半月板中的表达显著低于骨关节炎半月板。相反, SPRP4 和 SSP1 在撕裂半月板中的表达相对升高。此外,骨关节炎半月板中部分炎症相关基因(PLA2G2A 和 MMP3)及编码软骨黏附蛋白(CHAD)的基因表达也高于撕裂半月板。CHAD 参与基质受体相互作用和无血管半月板组织的局灶性黏附,对维持细胞外基质的组成、组织结构和生长因子信号通路具有重要作用^[28]。这些结果表明,与维持

半月板细胞基质相关的基因表达下调可能增加创伤性半月板撕裂的风险。XIE 等^[27]的研究也支持这一观点,他们发现因退化导致撕裂的半月板中,SOX9 的表达在术后 4 周显著低于正常半月板。然而, AYDIN 等^[29]的研究却得出了不同的结论:在创伤性撕裂的半月板细胞的初代培养中,COMP1 和 SOX9 的表达量高于骨关节炎退行性变的半月板。这与 MONIBI 等^[28]和 XIE 等^[27]的研究似乎是冲突的,这种看似矛盾的结果可能是由于反馈机制导致的 COMP 与 SOX9 表达上调。KODAMA 等^[30]也发现了在半月板的撕裂部分 SOX9 的高表达。这些研究表明,COMP 和 SOX9 与半月板撕裂密切相关,其高表达可能是一种保护性反应。

半月板撕裂与骨关节炎之间可能存在互为因果的关系。此前关于半月板创伤性撕裂与半月板之间基因表达差异的研究较少。MONIBI 等^[28]的研究丰富了这一研究方向,揭示了二者在基因表达方面的差异。通过对生物通路分析,他们发现与细胞周期和细胞凋亡相关的通路可能是导致半月板损伤的重要原因。无论是创伤性还是退行性半月板撕裂,均与细胞凋亡的增加密切相关^[28]。这些发现为深入理解半月板撕裂的分子机制及其与骨关节炎的关联提供了新的视角。

3.2.3 创伤性撕裂与退行性撕裂的差异表达基因 创伤性和退行性半月板撕裂不仅在发生机制和撕裂形式上存在差异,其基因表达谱还可能有所不同。BROPHY 等^[31]发现,与退行性撕裂相比,创伤性撕裂中某些趋化因子和 MMPs 的表达显著升高。具体而言,2 种趋化因子[白细胞介素-8(L IL-8)、CXCL6]和 2 种基质金属蛋白酶(MMP1、MMP3)在创伤性撕裂中的表达水平明显高于退行性撕裂;而 COL1A1 在退行性撕裂半月板中的表达水平则更为显著^[31]。这些发现提示,创伤性半月板撕裂可能伴随着更强的炎症反应和基质分解活动,表明创伤性与退行性撕裂在分子生物学层面存在区别。

LAMPLIT 等^[32]的研究进一步支持了这一观点,他们同样观察到创伤性撕裂半月板中 IL-8 和 CXCL6 的表达显著升高。这两种趋化因子在撕裂半月板中的表达上调,表明其可能在半月板损伤后的炎症反应和修复过程中发挥重要的保护作用。BROPHY 等^[31]的研究系统揭示了 2 种不同撕裂模式的基因表达差异,这一发现不仅深化了对半月板撕裂分子机制的理解,还为临床实践中半月板撕裂的个体化管理和治疗决策提供了重要的理论依据和研究方向。

3.3 半月板突出相关基因 目前,关于半月板突出与遗传因素相关性的研究相对较少。这可能是因为半月板突出的主要病因通常被认为是半月板自身的抗压结构或其周围韧带、骨骼等发生病理变化的结果。然而,遗传因素在其中的作用仍不容忽视。PAN 等^[33]通过一项长期研究,对比了父母中至少有一方患

有严重原发性 KOA 的人群和无 KOA 家族史的人群。研究发现,在基线水平上,2 组人群的半月板突出情况并无显著差异。然而,经过 8~10 年的随访观察,有 KOA 家族史的人群发生半月板突出的风险显著增加,约为无 KOA 家族史人群的 3 倍^[33]。这一结果表明,半月板突出与遗传因素之间可能存在密切相关性。尽管半月板突出的主要病因可能与局部结构的病理变化有关,但遗传因素在其中的作用仍值得关注,未来需要进一步的研究来深入探讨这种相关性及其潜在机制。

3.4 其他半月板退变相关基因 除上述与 3 种半月板病理改变相关的遗传因素外,还存在其他可能导致半月板损伤或退行性变的遗传因素。尽管这些遗传因素对半月板形态改变的影响可能较为有限,但其能够促进半月板的退变进程,最终同样可能导致 KOA 的发生。

3.4.1 自噬、细胞基质等通路对半月板退变的影响 FoxO1 和 FoxO3 是重要的转录因子,主要负责调节细胞自噬、凋亡以及抗氧化功能。在骨关节炎、退行性半月板病变以及因机械性过度使用导致的膝关节损伤中,FoxO1 和 FoxO3 的表达水平均显著降低。研究发现,当 FoxO1 和 FoxO3 被敲除后,小鼠的半月板细胞体积会增大,但随后半月板区域的细胞数量减少,甚至可能出现无细胞区域。同时,与小鼠半月板细胞外基质、抗氧化和自噬相关的基因表达也会显著降低。此外,研究还发现,FoxO 基因缺失所引发的半月板退变通常发生在骨关节炎发病之前。有研究通过观察半月板表面粗糙程度来评估半月板的退变程度,发现 FoxO1 和 FoxO3 与半月板表面粗糙程度呈显著负相关^[34-35]。由此可见,FoxO1 和 FoxO3 在半月板的发育和稳态维持中发挥着不可或缺的作用,其功能失调可能导致半月板形态和结构的退行性变化。在 OTANI 等^[35]的研究中,还发现 MKX、CD146、ACAN、CHAD、COMP、MMP3 等基因与半月板表面粗糙程度呈显著负相关。其中,MKX 被报道能够增强半月板的修复能力,防止软骨破坏^[36]。MKX 作为一种关键的转录因子,能够调节半月板细胞的表型和组织修复功能,有望成为半月板损伤和骨关节炎治疗的新靶点。此外,LÓPEZ-FRANCO 等^[37]也发现,在 KOA 的退行性半月板组织中,COMP 基因和蛋白的表达显著减少。

3.4.2 部分基因异常可能影响半月板细胞及半月板体积 生长分化因子 5(GDF5)在生长发育过程中发挥重要作用,已有研究显示其能够促进骨骼损伤的修复,并有助于细胞外基质的合成。GE 等^[38]研究发现,GDF5 低表达会显著减少间充质细胞的凝结和软骨分化,进而导致膝关节软骨细胞数量减少。这种变化不仅会增加半月板损伤的易感性,还可能延缓半月板手术后的愈合过程^[38]。此外,在 XU 等^[39]的研究中提到 GDF5 与半月板的体积相关,而半月板的体

积大小和体积的变化均与 KOA 的发生风险相关。DOT1、FTO、COG5 也被认为与半月板的体积及 KOA 的发生相关^[39]。然而,该研究认为只有 COG5 以及 GDF5 与半月板的体积相关^[38]。在半月板成熟过程中,半月板平滑肌细胞表达的 NOTCH3 通过影响其下游基因 HEYL,进而调节半月板的纤维化过程。当敲低半月板平滑肌细胞中的 NOTCH3 后,HEYL 的表达水平显著降低,抑制了半月板纤维化,导致半月板纤维组织紊乱和细胞肥大,从而加速了半月板的退化过程^[40]。

3.4.3 半月板细胞衰老相关基因引起半月板退变 在半月板蜕变过程中,细胞衰老和死亡相关的基因表达异常起着重要作用。近期有研究表明,多个关键基因在骨关节炎半月板中呈现异常表达模式,并参与调控半月板退变的分子机制。ZHANG 等^[41]研究发现,LAMA2 和 CUL4B 在骨关节炎半月板与正常半月板之间存在显著差异表达,这些基因可能通过调控凋亡相关基因 XAF1 和 BCL2L13 的表达参与骨关节炎的进展过程。SWAHN 等^[42]发现,细胞衰老的关键调节因子 ZEB1 在骨关节炎半月板中显著过表达,该基因通过调控 CDKN2A 等靶基因的表达促进细胞衰老,并可能通过诱导关节软骨衰老来加速骨关节炎的进展。此外,该研究还发现 FAP 基因的上调与半月板细胞外基质降解相关基因的表达密切相关^[42]。这些研究分别从基因剪接调控和衰老细胞亚群的角度,深入揭示了半月板病变的分子机制,不仅深化了对半月板退变病理过程的理解,还为开发新的诊断标志物和治疗靶点提供了重要的理论依据。

在生物信息学分析方面,部分学者通过高通量数据分析筛选出多个可能与半月板损伤相关的候选基因。然而,现有研究存在实验验证不足、结果重复性误差等问题^[43-44]。例如,CHEN 等^[43]基于 GSE45233 数据集分析发现 RRM2、AURKB、CDK1 和 TIMP1 是与年龄相关的半月板退变关键基因,而 HUANG 等^[44]结合 GSE45233 和 GSE66635 数据集的分析却得出 VEGFA、TF 和 Bcl-2 等不同的关键基因。由于这些研究缺乏实验验证,且不同研究结果之间存在较大差异,因此本文不对生物信息学预测结果进行深入讨论。

4 小 结

半月板的病变与膝关节骨关节炎的发生发展密切相关,其病理形态的改变与遗传因素存在显著关联。其病理形态改变主要涉及细胞外基质代谢、炎症反应、细胞凋亡和增殖等过程的调控基因,其中包括 miRNA 等非编码调控基因。每种病理形态改变都受到多种基因通路的共同调控,这种机制的多样性提示在基因层面的预防和治疗策略应当具有针对性。某些基因也可能同时参与调控多种病理形态改变,例如 MMPs 基因家族。在多种病理形态与正常半月板的对比中,MMPs 的表达差异具有普遍性,且大量研究

证实 MMPs 基因家族与骨关节炎的发生发展密切相关。这些发现凸显了半月板基质相关基因通路在半月板病理研究乃至骨关节炎研究领域的重要性。

盘状半月板和半月板撕裂与遗传因素的相关性已得到广泛研究,而半月板突出与遗传因素的研究相对匮乏。这种研究差异最主要的原因可能是,半月板突出的发生机制主要与半月板自身以及周围组织结构的病理变化相关。然而,半月板体积变化与骨关节炎发生发展的关系逐渐受到学界重视。基于现有研究趋势,认为深入探讨半月板突出及半月板体积改变的遗传影响因素,对于骨关节炎的早期预防具有重要意义。

目前,关于半月板病理形态改变的研究大多基于静态的基因表达差异对比,缺乏对动态对比的深入分析。这种研究方式难以明确基因表达改变与半月板病变之间的先后因果关系。因此,后续研究应着重探索基因在半月板病理形态改变中的信号通路和分子机制。其中,炎症、凋亡及 MMP 基因与半月板的病理改变密切相关,是重要的研究方向。

从基因层面对疾病的发生和发展进行预防与治疗已成为现代医学的重要策略,目前已有多种基因治疗方法成功应用于人类疾病的防治实践。骨关节炎作为一种遗传易感性疾病,针对其致病基因进行干预展现出巨大的治疗潜力。例如,IL-1、PRG4 等基因在动物实验模型中已显示出显著的治疗效果。尽管目前骨关节炎相关的基因治疗临床试验数量有限,且尚未有相关药物获批上市^[45]。但基因治疗无疑代表了骨关节炎治疗的重要发展方向。未来研究应着重阐明基因治疗的具体作用机制,并系统评估其对病理半月板的治疗效果,为开发精准的基因治疗策略提供理论依据。

本文对与半月板病理形态改变相关的基因研究进行了系统总结,筛选出一系列可能对半月板病理形态产生影响的基因。其中,部分基因经过大量研究已被证实与半月板病理形态改变存在密切联系;然而,仍有部分基因的研究相对较少,其与半月板病理改变之间的关联尚未明确,需要在后续研究中进一步探索和验证。

参考文献

[1] HUNTER D J, BIERMA-ZEINSTRAS S. Osteoarthritis [J]. *Lancet*, 2019, 393(10182): 1745-1759.

[2] LATOUE A, KLOPPENHURGE, et al. Emerging pharmaceutical therapies for osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(12): 673-688.

[3] OZEKI N, KOGA H, SEKIYA I. Degenerative meniscus in knee osteoarthritis: from pathology to treatment [J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(4): 603.

[4] GAO K T, XIE E, CHEN V, et al. Large-Scale Analysis of Meniscus Morphology as Risk Factor for Knee Osteoarthritis *Arthritis Rheumatol*, 2023, 75(11): 1958-1968.

[5] ŁUCZKIEWICZ P, DASZKIEWICZ K, CHRÓŚCIELEW-SKI J, et al. The influence of articular cartilage thickness reduction on meniscus biomechanics [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167733.

[6] PERELLI S, MORALES AVALOS R, MASFERRER-PI-NO A, et al. Anatomy of lateral meniscus [J]. *Ann J*, 2022, 7: 16.

[7] FEDJE-JOHNSTON W, TÓTH F, ALBERSHEIM M, et al. Changes in matrix components in the developing human meniscus [J]. *Am J Sports Med*, 2021, 49(1): 207-214.

[8] MAMERI ES, DASARI SP, FORTIER LM, et al. Review of meniscus anatomy and biomechanics [J]. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2022, 15(5): 323-335.

[9] TUDISCO C, BOTTI F, BISICCHIA S. Histological study of discoid lateral meniscus in children and adolescents: morphogenetic considerations [J]. *Joints*, 2021, 7(4): 155-158.

[10] NIU EL, LEE RJ, JOUGHIN E, et al. Discoid meniscus [J]. *Clin Sports Med*, 2022, 41(4): 729-747.

[11] TURATI M, ANGHILIERI FM, ACCADBLEDF, et al. Discoid meniscus in human fetuses: a systematic review [J]. *KNEE*, 2021, 30: 205-213.

[12] SAAVEDRA M, SEPÚLVEDA M, JESÚS TUCA M, et al. Discoid meniscus: current concepts [J]. *EFORT Open Rev*, 2020, 5(7): 371-379.

[13] YANG S J, ZHANG S R, LI R X, et al. Chinese experts consensus and practice guideline on discoid lateral meniscus [J]. *Orthop Surg*, 2023, 15(4): 915-929.

[14] BISICCHIA S, BOTTI F, TUDISCO C. Discoid lateral meniscus in children and adolescents: a histological study [J]. *J Exp Orthop*, 2018, 5(1): 39.

[15] LUVSANNYAM E, JAIN M S, LEITAO A R, et al. Meniscus tear: pathology, incidence, and management [J]. *Cureus*, 2022, 14(5): e25121.

[16] LEE JK, LEE MC, KIM JI, et al. Prognostic factors for the treatment of meniscus horizontal tear [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 17293.

[17] KRYCH A J, REARDON P J, JOHNSON N R, et al. Non-operative management of medial meniscus posterior Horn root tears is associated with worsening arthritis and poor clinical outcome at 5-year follow-up [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2017, 25(2): 383-389.

[18] TAGLIERO A J, KURIAN E B, LAPRADE M D, et al. Arthritic progression secondary to meniscus root tear treated with knee arthroplasty demonstrates similar outcomes to primary osteoarthritis: a matched case-control comparison [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2021, 29(6): 1977-1982.

[19] MA X, LIU Q, XU D, et al. Biomechanical impact of progressive meniscal extrusion on the knee joint: a finite element analysis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 19(1): 754.

[20] KRYCH AJ, BERNARD CD, LELAND DP, et al. Isolated meniscus extrusion associated with meniscotibial ligament abnormality [J]. *Knee Surgery Sports Traumatology*

Arthroscopy, 2019, 28(11): 3599-3605.

[21] XU D, VAN DER VOET J, WAARSING J H, et al. Are changes in meniscus volume and extrusion associated to knee osteoarthritis development? A structural equation model[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2021, 29(10): 1426-1431.

[22] ATIK A, AVCIKURT A S, SARGIN S, et al. Discoid meniscus: High levels of apoptotic and autophagic genes[J]. Niger J Clin Pract, 2021, 24(5): 647-650.

[23] 赵奎, 潘润桑, 蓝奉军, 等. 骨关节炎中自噬与凋亡相互作用的分子机制[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(18): 2912-2917.

[24] SUN H, ZHANG W, LIU F, et al. Single-cell RNA sequencing reveals the cell types heterogeneity of human discoid lateral meniscus cells[J]. J Cell Physiol, 2022, 237(5): 2469-2477.

[25] LONG Y, XIE J, ZHANG Z, et al. Substantive molecular and histological changes within the meniscus with tears [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2019, 20(1): 577.

[26] WANG D, WANG Z, LI M, et al. The underlying mechanism of partial anterior cruciate ligament injuries to the meniscus degeneration of knee joint in rabbit models[J]. J Orthop Surg Res, 2020, 15(1): 428.

[27] XIE J, ZHANG D, LIN Y, et al. Anterior cruciate ligament Transection-Induced cellular and extracellular events in menisci: implications for osteoarthritis[J]. Am J Sports Med, 2018, 46(5): 1185-1198.

[28] MONIBI F A, PANNELLINI T, OTERO M, et al. Histologic and molecular features in pathologic human menisci from knees with and without osteoarthritis[J]. J Orthopaed Res, 2021, 40(2): 504-512.

[29] AYDIN N, KARASMAILIOĞLU B, ALAYLIOĞLU M, et al. Gene expression profiling of primary fibrochondrocyte cultures in traumatic and degenerative meniscus lesions[J]. J Orthop Surg (Hong Kong), 2021, 29(1): 23094990211000168.

[30] KODAMA Y, FURUMATSU T, MAEHARA A, et al. Composition of cell clusters in torn menisci and their extracellular matrix components[J]. Acta Med Okayama, 2018, 72(5): 499-506.

[31] BROPHY R H, SANDELL L J, FAROOQ RAI M, et al. Traumatic and degenerative meniscus tears have different gene expression signatures [J]. American Journal of Sports Medicine, 2016, 45(1): 114-120.

[32] LAMPLLOT JD, RAI MF, TOMPKINS WP, et al. Gene Expression in Meniscal Tears at the Time of Arthroscopic Partial Meniscectomy Predicts the Progression of Osteoarthritis Within 6 Years of Surgery [J]. Orthop J Sports Med, 2020, 8(8): 2325967120936275.

[33] PAN F, KHAN H, DING C, et al. Familial effects on structural changes relevant to knee osteoarthritis: a prospective cohort study[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23(4): 559-564.

[34] LEE K I, CHOI S, MATSUZAKI T, et al. FOXO1 and FOXO3 transcription factors have unique functions in meniscus development and homeostasis during aging and osteoarthritis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(6): 3135-3143.

[35] OTANI S, KANAMOTO T, OYAMA S, ET AL. Meniscus surface texture is associated with degenerative changes in biological and biomechanical properties [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 11977.

[36] LEE KI, GAMINI R, OLMER M, et al. Mohawk is a transcription factor that promotes meniscus cell phenotype and tissue repair and reduces osteoarthritis severity [J]. Sci Transl Med, 2020, 12(567): eaan7967.

[37] LÓPEZ-FRANCO M, LÓPEZ-FRANCO O, MURCIANO-ANTÓN M A, et al. Meniscal degeneration in human knee osteoarthritis: in situ hybridization and immunohistochemistry study[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2016, 136(2): 175-183.

[38] GE W, MU J, HUANG C, et al. The GDF5 SNP is associated with meniscus injury and function recovery in male Chinese soldiers[J]. Int J Sports Med, 2013, 35(7): 625-628.

[39] XU D, HANSSON N, VAN MEURS J, et al. Association of knee meniscus volume with oa risk single nucleotide polymorphisms in an overweight and obese population [J]. Osteoart Cartil, 2023, 31: S244-245.

[40] SUN H, LIU F Z, LIN Z C, et al. Silencing of NOTCH3 signaling in meniscus smooth muscle cells inhibits fibrosis and exacerbates degeneration in a HEYL-Dependent manner[J]. Adv Sci(Weinh), 2023, 10(16): e2207020.

[41] ZHANG Z, DONG L M, TAO H, et al. RNA-binding proteins potentially regulate the alternative splicing of apoptotic genes during knee osteoarthritis progression [J]. BMC Genomics, 2024, 25(1): 293.

[42] SWAHN H, LI K, DUFFY T, et al. Senescent cell population with ZEB1 transcription factor as its main regulator promotes osteoarthritis in cartilage and meniscus[J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82(3): 403-415.

[43] CHEN M, ZHOU S, SHI H, et al. Identification and validation of pivotal genes related to age-related meniscus degeneration based on gene expression profiling analysis and in vivo and in vitro models detection[J]. BMC Med Genomics, 2021, 14(1): 237.

[44] HUANG P Y, GU J, WU J G, et al. Microarray analysis of the molecular mechanisms associated with age and body mass index in human meniscal injury[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(1): 93-102.

[45] EVANS C H, GHIVIZZANI S C, ROBBINS P D. Osteoarthritis gene therapy in 2022[J]. Curr Opin Rheumatol, 2023, 35(1): 37-43.